

Die Frühdiagnose

des

Abdominaltyphus.

Eine klinische und literarische Studie

von

Dr. A. Kühn,
Privatdozent an der Universität Rostock.





Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1904.

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

Rastlos wird an der Erforschung der zu einer frühzeitigen und sicheren Typhusdiagnose führenden Wege weiter gearbeitet. Fast keine Woche vergeht, in welcher nicht ein kleiner Fortschritt auf diesem Gebiete zu verzeichnen wäre. Kaum eine andere Infektionskrankheit, von der Tuberkulose abgesehen, hat es verstanden, in gleichem Maße die ärztliche Welt, den Praktiker sowohl wie den inneren Kliniker, den Bakteriologen und den Hygieniker, so dauernd zu interessieren und zu beschäftigen. Eine Erklärung für dies unausgesetzte Bemühen, die Diagnose noch mehr zu vervollkommnen, ist gegeben durch den Ausspruch Koch's: „Eine möglichst schleunige Diagnose ist die erste Vorbedingung für eine wirksame Bekämpfung des Typhus."

Wie steht es aber mit der frühzeitigen und schnellen Typhusdiagnose in der ärztlichen Praxis?

Haben die neueren Forschungen und Errungenschaften auf dem Gebiete der Diagnostik typhöser Erkrankungen auch dem vielbeschäftigten Praktiker, welcher nicht über komplizierte Apparate und wohl eingerichtete Laboratorien verfügt und dem die zur Ausübung mancher Methoden notwendige Zeit in der Regel mangelt, Mittel an die Hand gegeben, welche es ihm ermöglichen, früher und sicherer, als es bisher möglich war, einen Typhus zu erkennen? Bedeuten sie überhaupt einen wesentlichen Fortschritt in der Typhusdiagnose und machen sie die bisher allein gültige klinische Beobachtung am Krankenbett überflüssig? Muß der Arzt nunmehr das Bestreben haben, ein guter Bakteriologe zu sein und darf er dafür die klinischen Untersuchungsmethoden mehr oder weniger vernachlässigen?

Diese Fragen sollen im folgenden beantwortet werden. Zugleich soll damit ein Überblick über die neueren diagnostischen und differentialdiagnostischen Methoden gegeben werden, welche nach Möglichkeit auf ihre Brauchbarkeit für die Praxis geprüft wurden.

Da die einschlägigen Arbeiten in den verschiedensten Zeitschriften (innere Medizin, Bakteriologie, Hygiene, Hämatologie) und Monographien erschienen sind, schien mir eine solche Zusammenstellung für den Kliniker und Praktiker nicht überflüssig.

Es handelte sich also lediglich um eine klinische Nachprüfung bekannter Methoden an der Hand eines größeren Krankenmaterials sowie um eine kritische Musterung der Literatur in dieser Beziehung, keineswegs um Erforschung etwaiger neuer Methoden.

Beobachtung am Krankenbett und Laboratoriumsdiagnostik gingen dabei naturgemäß Hand in Hand.

Eine vollkommene Erschöpfung der Literatur war mit Rücksicht auf den praktischen Zweck der Ausführungen und in Hinblick auf das ununterbrochene, schon dem Riesenhaften sich nähernde Wachsen derselben von vornherein ausgeschlossen. Es ist ja auch an Abhandlungen und Monographien, Sammelwerken und anderen erschöpfenden Darstellungen des Typhus und seiner Diagnose kein Mangel. Ich nenne von diesen z. B. Murchison, v. Liebermeister, Gerhardt, Curschmann, Klemperer, Jez, Menzer, Gebauer, Burdach, Roether, Starck u. A.

Für die gütige Unterstützung und die mannigfachen Ratschläge bei der Bearbeitung dieses Themas bin ich Herrn Prof. Pfeiffer zu großem Dank verpflichtet.

Der dem Arzt zur Erkennung eines wohl ausgebildeten Typhus zur Verfügung stehende diagnostische Hilfsapparat hat sich in den letzten Jahren dermaßen verbessert, daß die Diagnose für gewöhnlich auf keine Schwierigkeiten mehr stößt. Eine Unzahl von charakteristischen Symptomen, von denen manche wohl in diesem oder jenem Falle fehlen können, von denen aber auch schon ein Bruchteil zur Diagnose genügt, stehen uns da zu Gebote. Ich nenne den allmählichen Beginn der Erkrankung mit den diffusen Beschwerden, das charakteristische Verhalten der Temperatur, die Durchfälle mit dem „Typhusstuhl", die Benommenheit, den „status typhosus", die relative Pulsverlangsamung, die Roseola, den Milztumor, die Diazoreaktion des Harns, die Gruber-Widal'sche Serumreaktion und last not least den bakteriologischen Nachweis des Typhusbacillus aus Venenblut, Milz, Roseolen und Fäces, sowie die charakteristische Leukocytenverminderung. Es kommen dann noch so manche Zeichen hinzu, welche von dem erfahrenen Arzt zur Typhusdiagnose verwertet werden können, so daß wir es mit einem dem diagnostischen Können in der Regel keine Schwierigkeiten bietenden, in sich abgeschlossenen Krankheitsbilde zu tun haben.

Anders ist es nun aber mit der Frühdiagnose des Abdominal-

typhus, d. h. mit der sicheren Erkennung der Krankheit in den ersten Tagen bis zum Beginn der zweiten Krankheitswoche. Hier versagen sehr oft die eben angeführten Symptome; zum Teil fehlen sie noch ganz, da sie erst auf der Höhe der Krankheit auftreten, zum Teil sind sie noch nicht so vollkommen ausgebildet, daß sie mit Sicherheit erkannt werden können. Die Diagnose ist leicht, wenn man Gelegenheit hat, den Einzelfall in seinem Werden zu beobachten, sagt v. Jürgensen.

Im Frühstadium der Krankheit wird aber eine sichere und schnelle Diagnose oft kaum möglich sein. Und gerade die Frühdiagnose erscheint am wichtigsten nicht allein mit Rücksicht auf die einzuleitende Behandlung und Pflege des Einzelfalles, sondern auch in prophylaktischer und hygienischer Beziehung. Namentlich beim sporadischen Auftreten des Typhus und im Beginn von Epidemien ist das frühzeitige Erkennen der Krankheit von unschätzbarem Werte. Kann doch oft durch eine frühe und schnelle Diagnose die Gefahr von vielen anderen demselben Infektionsweg zugängigen Personen rechtzeitig abgewehrt werden. Schon allein deswegen hat die Frühdiagnose eine allgemeinere Bedeutung. Dann setzt sie uns in den Stand, durch geeignete Maßnahmen die von dem Kranken selbst ausgehende Infektionsquelle zu verstopfen, wenn sie eben erst zu fließen begonnen hat und dadurch unter Umständen eine Gefahr für die ganze Gegend im Keime zu ersticken. „Denn die Fäkalien sind“, um mit den Worten Koch's zu reden, „dasjenige Objekt, durch welches die Typhusbazillen aus dem menschlichen Körper in die Außenwelt geschafft und nun überallhin verbreitet werden.“ Jeder Kranke ist als eine Brutstätte des Infektionsstoffes zu betrachten und seine Fäkalien, in welchen wir die Ursache neuer Infektionen zu sehen haben, sind so schnell als möglich zu vernichten.

Die klinische Frühdiagnose.

Klinische Krankheitszeichen.

Wenn ich mit der Untersuchung des Kranken und seiner Organe, dem eigentlichen klinischen Status, beginne und dieselbe den hämatologischen und bakteriologischen Untersuchungsmethoden voransetze, so geschieht das nicht allein deswegen, weil wir es hier mit dem ältesten und vor der bakteriologischen Zeit allein maßgebenden Teil der Diagnostik zu tun haben, sondern weil auch heute noch der praktische Arzt vorwiegend auf die genaueste klinische Beobachtung am Krankenbette angewiesen ist. Mit Recht betont Curschmann, daß es geradezu verhängnisvoll für den ferneren klinischen Ausbau der Typhuslehre wäre, wenn die bakteriologischen und hämatologischen Untersuchungsmethoden die sorgsame allgemeine und Organuntersuchung verdrängen sollten. Letztere ist nach wie vor für Kliniker und praktischen Arzt unerläßlich und notwendig.

Wie steht es nun mit den Fortschritten in dieser Beziehung? Ist namentlich die Frühdiagnose in irgend einer Weise gefördert worden?

Es möge mir gestattet sein, der Musterung der einzelnen Symptome einige Worte über die Inkubationszeit vorauszuschicken. Man versteht darunter nach altem Brauch die Zeit, welche zwischen Infektion und dem ersten Auftreten der Krankheitssymptome, in unserem Falle dem ersten Fiebertage, liegt. Wir rechnen bei dieser Präzisierung mit dem Typus des typhösen Fiebers. Abnorme atypische Fälle lassen sich in bezug auf Infektion, Inkubationszeit und Krankheitsbeginn naturgemäß schwer präzisieren; sie sollen unten noch im besonderen berücksichtigt werden.

Die Dauer der Inkubationszeit ist nun keineswegs immer die gleiche. Sie schwankt außerordentlich auch da, wo sich die einmalige Infektion sicher zeitlich bestimmen läßt. Empfänglichkeit und Alter des Individuums, Funktion des Intestinaltractus desselben,

Jahreszeit usw. spielen entschieden eine große Rolle. Auch die Virulenz der infizierenden Keime ist großen Schwankungen unterworfen, dementsprechend die Reaktion des befallenen Individuums eine durchaus verschiedene. Schließlich ist es nicht gleichgültig, wie groß die Zahl der eingeführten Bazillen ist und ob eine wiederholte Infektion vorliegt. Auf diese Weise erklären sich die großen Schwierigkeiten, welche in der Beurteilung von „Infektion“ und „Disposition“ gegeben sind. Dazu kommt, daß sich nur in seltenen Fällen der Zeitpunkt einer einmaligen Infektion sicher bestimmen läßt.

Da in den Fäces vollkommen Gesunder bereits einwandsfrei Typhusbazillen nachgewiesen worden sind, dürfen wir die Einführung von Bazillen in den Intestinaltractus keineswegs als mit dem Beginn der krankmachenden Infektion identisch ansehen. Mehr wie je kommt hier wieder die Reaktion des attackierten Organismus, die Individualität, neben den Virulenzschwankungen des Keimes in Betracht.

Die Angaben über die Dauer der Inkubationszeit sind daher auch zum Teil durchaus verschieden und weisen einen großen Spieraum1 auf. Durchschnittlich vergehen zwei Wochen, bis die ersten Krankheitssymptome auftreten. Längere und kürzere Dauer ist sowohl von mir wie auch von Anderen oft beobachtet. Während z. B. Griesinger die ersten krankhaften Erscheinungen am eigenen Körper wenige Stunden nach der Infektion verspürt haben will, macht Apert Angaben von einer in zwei Fällen genau beobachteten Inkubationszeit von $1^1/_2$ Monaten resp. 48 Tagen.

Die während dieser Zeit zur subjektiven Wahrnehmung gelangenden Beschwerden sind so allgemeiner Natur, daß sie für die Typhusdiagnose wenig brauchbar sind. Oft fehlen sie sogar ganz oder werden nicht beachtet.

Dahin gehören allgemeine Mattigkeit, Ziehen in allen Gliedern, Unlust zur Arbeit, Appetitlosigkeit, leichte Kopfschmerzen u. dgl. m. Allenfalls kann dem schon in dieser Zeit häufig zu beobachtenden Nasenbluten noch ein geringer diagnostischer Wert zuerkannt werden. Auch leichte Halsschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen und Durchfälle können schon in dieser Periode auftreten und auf eine Infektion hinweisen.

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei diesen Störungen aber bereits um die ersten Äußerungen der beginnenden Krankheit und es lassen sich dann bereits leichte Temperaturschwankungen nachweisen.

So gehen die Prodromalerscheinungen meist ganz allmählich in die eigentliche Krankheit über. In dieser Zeit sind leichte Fröste, oft nur ein unbedeutendes Frösteln, in selteneren Fällen ausgesprochene Schüttelfröste, die Regel.

Dem Verhalten der Temperatur am Ende der Inkubationszeit unmittelbar vor dem Fieberanstieg, dem wirklichen Beginn der Krankheit, wird von Curschmann eine besondere diagnostische Bedeutung zugeschrieben. In dieser Zeit sollen abnorm große Schwankungen der Tageskurve einen einsetzenden Typhus voraussagen können. Bei Personen, welche wegen ihrer unbestimmten Klagen im Verdacht der Simulation standen, sowie bei Hausinfektionen konnte dies Verhalten verschiedentlich beobachtet werden.

Eine Nachprüfung der Brauchbarkeit dieses Vorboten wird dadurch erschwert, daß die klinischen Fälle — und auch für die Praxis trifft das zu — in der Regel erst später in die Beobachtung kommen.

Nur die frühzeitige Erkennung etwaiger Hospitalerkrankungen bei anderen Patienten, welche so wie so täglich gemessen werden, kann hiervon einen Nutzen ziehen. Und derartige Infektionen werden trotz peinlichster Sauberkeit und Vernichtung der Fäkalien doch immer wieder vorkommen, auch bei größeren Epidemien schwer zu vermeiden sein. Selbst das geschulteste Wärterpersonal kann durch die Gewohnheit einmal nachlässig werden.

Wir müssen Curschmann beistimmen, wenn er verlangt, daß unter diesen Verhältnissen den Temperaturschwankungen im Inkubationsstadium ein größerer Wert beigelegt werden muß, als es gewöhnlich geschieht.

Da der Übergang zur eigentlichen Krankheit meist ein ganz allmählicher ist, sind die Angaben der Patienten über den Beginn ihrer Erkrankung in der Regel sehr unzuverlässig. Wo ein direkter Schüttelfrost angegeben wird, hat man noch die sicherste Handhabe zur genauen Bestimmung des ersten Krankheitstages. Dieser initiale Schüttelfrost ist aber zunächst nicht sehr häufig, namentlich nicht für die typische Form der Erkrankung, und dann sind die Ansichten des Patienten und des Arztes über das Wesen eines Schüttelfrostes oft durchaus verschieden. Empfindliche Individuen pflegen gern das bei Typhus weit häufigere initiale leichte Frösteln als Schüttelfrost zu bezeichnen.

Atypische Formen werden dagegen öfters durch einen Schüttelfrost eingeleitet. So beobachtete v. Jürgensen bei nahezu der Hälfte seiner leichteren Typhen einen Schüttelfrost. Ich sah letzteren im Gegensatz hierzu häufiger bei schweren Formen, namentlich bei dem septischen Typhus und bei Mischinfektionen.

Es zeigt sich schon hier die Neigung des Abdominaltyphus, möglichst mannigfaltig und vielgestaltig aufzutreten, ein Verhalten, welches sich in kein Schema und keine Normen fügt. Wir werden demselben noch öfters begegnen.

Wenn ich nun übergehe zu der Aufzählung der einzelnen kli-

nischen Symptome und ihrer Prüfung in Hinblick auf die Frühdiagnose, so möchte ich meinen Ausführungen einen Ausspruch des alten Meisters Wunderlich vorausschicken: „Beim ersten Beginn der Symptome die Diagnose zu machen, ist geradezu unmöglich. Man kann höchstens aus der Übereinstimmung der Umstände des Falls mit einzelnen beim Typhus gewöhnlichen Initialsymptomen eine Vermutung über die Natur der sich entwickelnden Krankheit haben, muß aber auf zahlreiche Täuschungen gefaßt sein. Vor der Mitte der ersten Woche ist niemals eine auch nur annähernde Bürgschaft für die Richtigkeit der Diagnose möglich."

Wie steht es nun mit diesem Satz in bezug auf unsere heutige Diagnostik? Ist unser Standpunkt noch der gleiche wie der zu Zeiten Wunderlich's? Fast möchte es scheinen, als ob die Vermehrung unserer differentialdiagnostischen Kenntnisse, die Kenntnis der außerordentlich häufigen Verlaufsverschiedenheiten und -eigentümlichkeiten des Typhus uns zu einem noch größeren Skeptizismus veranlassen müßte. So kann man sich auf den Status typhosus überhaupt nicht mehr verlassen. Man versteht darunter seit alters her leichte Benommenheit, Schwerhörigkeit, Delirien usw. und verlegt sein Erscheinen in das Ende der ersten oder den Anfang der zweiten Woche. Curschmann hebt hervor, daß er nur das Zeichen einer bereits eine bestimmte Zeit und intensiv wirkenden Infektionskrankheit ist, und von anderer namhafter Seite wird ausdrücklich davor gewarnt, die Diagnose auf die Benommenheit, die mussitierenden Delirien, den sog. status typhosus zu stützen (Romberg). Ihm ist daher auch in dem letzten Jahrzehnt keine besondere Beachtung geschenkt worden, zumal er ein keineswegs konstantes Symptom der vollentwickelten Krankheit ist und zu sehr von den oben genannten Faktoren, der Widerstandskraft des Individuums und dem Infektionsgrad, abhängig ist. Weit häufiger ist in dieser Zeit ein leichtes Eingenommensein des Kopfes mit allmählich zunehmender Erschwerung der Gehirnfunktionen, Hinterhaupt- und namentlich Stirnkopfschmerz, Hinfälligkeit am Tage, unruhiger Schlaf mit lebhaften Träumen, häufiges Ohrensausen u. dgl. m.

Dagegen ist in den früheren Schilderungen des status typhosus mit Vorliebe gedacht und seine Benennung datiert auch aus jener Zeit, wo die Beobachtung am Krankenbett allein diagnostisch ausschlaggebend sein mußte, wo die klinischen Wahrnehmungen noch nicht Gefahr liefen, von den bakteriologischen, chemischen und mikroskopischen Untersuchungsmethoden allmählich mehr oder weniger in den Schatten gestellt zu werden.

Dieser Zustand der Somnolenz, der Umnebelung des Bewußtseins und der Sinne pflegt, wie erwähnt, in ausgesprochenen Fällen am

Ende der ersten Fieberwoche sich einzustellen. Die Kranken liegen dann apathisch da, sie haben kein Interesse für ihre Umgebung mehr, ihre anfänglichen Klagen sind zum größten Teil verstummt, die Nahrungsaufnahme ist geringer und erfolgt nicht selten nur gezwungen, sie reagieren dabei leidlich auf Anrufen oder starke Sinneseindrücke. Meist liegen sie in einem Dämmerzustand, murmeln vor sich hin oder beginnen zu delirieren. Die meistens später erscheinenden tieferen Grade der Benommenheit mit ausgeprägten, teils mussitierenden, teils wilden und stürmischen Delirien, welche sich bis in die dritte und vierte Woche erstrecken können, kommen für die Frühdiagnose in der Regel nicht mehr in betracht. In diesem Stadium wird die Diagnose auch schon auf andere Weise gesichert sein müssen. Dann muß, ganz abgesehen davon, daß diese Delirien an und für sich nichts für Typhus Charakteristisches an sich haben, daß sie ebenso häufig bei Miliartuberkulose, Sepsis, Influenza, Meningitis usw. zu beobachten sind, der Umstand berücksichtigt werden, daß es meist gelingt, dieselben durch die Bäder- oder medikamentöse Behandlung ganz erheblich zu beeinflussen.

Immerhin können aber wohl Fälle vorkommen, in welchen eine leichte Benommenheit am Ende der ersten Krankheitswoche ohne andere Ursache die Veranlassung zur weiteren Untersuchung auf Typhus geben kann, und ferner können in selteneren Fällen Delirien auch einmal als Initialsymptom auftreten. So fand Murchison unter 100 Fällen neunmal Delirien in der ersten Woche der Erkrankung, nur einmal beobachtete er heftige Delirien am zweiten Krankheitstage, und Aschaffenburg konnte im ganzen nur 15 Fälle von Initialdelirien beim Typhus zusammenstellen. Bei dieser Seltenheit sehen wir von einer ausführlicheren Beschreibung unter Hinweis auf die Ausführungen von Aschaffenburg ab. Es soll nur noch hervorgehoben werden, daß das Auftreten dieser Delirien in erster Linie von dem Charakter der Epidemie abzuhängen und dementsprechend sehr zu wechseln scheint, so gibt es Epidemien wie die Göttinger (P. Fraenkel) und die von uns beobachtete und beschriebene, in welchen ein gehäufteres Auftreten dieser Initialdelirien von vornherein auffällt. —

Viel konstanter sind die oben genannten lediglich auf eine Infektion hinweisenden leichten nervösen Beschwerden.

Dieselben müssen uns veranlassen, in jedem Fall zuerst dem Verhalten der Temperatur besondere Beachtung zu schenken. Denn diese verläuft in den typischen Fällen, um welche es sich zunächst ja handelt, in durchaus charakteristischer Weise: sie steigt allmählich und zwar staffelförmig in der ersten Hälfte der ersten Woche in die Höhe, so daß die Temperatur abends etwa 1° mehr als am vorher-

gehenden und etwa 0,5 ° mehr als am folgenden Morgen beträgt. Nach vier bis fünf Tagen ist dann der Höhepunkt erreicht und es beginnt die Febris contiuua der zweiten Woche. Es entspricht dies also, wie viele Tausende von Einzelbeobachtungeu und unzählige Temperaturmessungen bestätigt haben, der alten Wunderlich'schen Regel, daß beim Typhus nach dem Beginn des Ansteigens die Temperatur zunächst auch in den Morgenstunden nicht mehr zur Norm zurückgeht.

Es würde hier die Beobachtung während mehrerer Tage und namentlich regelmäßige Temperaturmessungen, welche, wie v. Leube hervorhebt, geradezu fundamentale Bedeutung für den Arzt besitzen, in kurzer Zeit zu einer nahezu sichern Diagnose führen. Allerdings gilt das, wie erwähnt, nur für typische nicht komplizierte Fälle. Jede Komplikation kann den Fieberverlauf beeiuflussen und deu diagnostischen Typus zerstören. Und was den allen „Regeln" entsprechendeu Fieberverlauf und namentlich den Fieberbeginn beim Typhus anbelangt, so steht er wohl in den Lehrbüchern, in der Praxis wird er aber gar nicht so häufig, ja wie es scheint, im allgemeinen jetzt noch seltener als früher beobachtet.

Viel häufiger sind mehr oder weniger große Abweichungen von der Norm. Einige Beispiele mögen schon hier angeführt werden; die abnormen Verlaufseigentümlichkeiten in der ersten Krankheitswoche werden später noch besonders berücksichtigt. Zunächst hat das Alter des infizierten Individuums entschieden einen Eiufluß auf die Fieberkurve der ersten Krankheitstage.

Curschmann betont schon, daß ein sehr rasches Ansteigen der Initialkurve bei Kindern häufiger ist als bei Erwachsenen. Auch die weitere Kurve hat beim Kinde, falls die Infektion nicht so schwer ist, meist einen mehr remittierenden oder intermittierenden Charakter an Stelle der Continua und diese Abweichung von der Norm kann allein schon unter Umständen zu schweren diagnostischen Irrtümern führen. Dann kann die Dauer der Continua außerordentlich variieren. Kommen noch ausgesprochene Schüttelfröste hinzu, so kann der Beginn anscheinend jede andere Infektionskrankheit eher einleiten als einen Typhus.

Roemheld berichtet über zwei Fälle von Kindertyphus, welche vom ersten Krankheitstage an beobachtet werden konnten. Bei beiden stieg die Temperatur am ersten Tag bis auf 38,5 resp. 39,9, um dann am nächsten Tag wieder abzufallen (37,7 resp. 38,3) und erst am dritten Tag die frühere Höhe wieder zu erreichen (39,9 resp. 40,2). Dieses Absinken der Temperatur am zweiten Krankheitstage hat auch Henoch mitunter gesehen. Es kann sich sogar bis auf normale Werte oder sogar unter die Norm erstrecken.

Man hat also im allgemeinen bei der Verwertung des Fieberver-

laufs zur klinischen Frühdiagnose des kindlichen Typhus mit größeren Unregelmäßigkeiten und Abweichungen von der Norm zu rechnen. Letztere ist aber auch wie beim Erwachsenen ein staffelförmiges Ansteigen, das sich nur in einer etwas kürzeren Zeit vollzieht. So beobachteten wir bei einem fünfjährigen Knaben den Beginn der Continua am dritten Tag.

Diese Neigung zu Unregelmäßigkeiten macht sich aber nur bis etwa zum achten Lebensjahre geltend. Später ähnelt der Verlauf dem der Erwachsenen, der Anstieg des Fiebers ist langsamer und typischer.

Weitere Abweichungen von dem Fiebertypus bietet der Typhus älterer und durch andere Ursachen geschwächter Individuen. Hier ist der Anstieg oft ein verzögerter, in anderen Fällen erfolgt er auch wieder schneller, ähnlich dem Beginn des kindlichen Fiebers.

Dann erreicht die Temperatur oft nicht die gewohnte Höhe trotz schwerer Infektion und schwerer Störung des Allgemeinbefindens. Dieses Mißverhältnis findet man sogar nicht so selten. Irgend eine Verwertung des Fieberverlaufes zur Frühdiagnose fällt dann vollkommen fort, es müssen dann die anderen Untersuchungsmethoden in ihre Rechte treten.

Dieser abgemilderte Fieberverlauf ist die Regel bei den leichteren Infektionen, dem Typhus levissimus und abortivus; hier kann die Krankheit sogar vollkommen fieberfrei verlaufen oder es kommt nur zu einigen plötzlichen vorübergehenden Temperaturerhebungen. Es wäre zwecklos, auf alle diese verschiedenen Verlaufseigentümlichkeiten noch näher einzugehen.

Genauere bakteriologische und hämatologische Untersuchungen der Neuzeit haben gezeigt, daß die auf die Infektionen erfolgenden Reaktionen von seiten der Organismen den außerordentlichsten Schwankungen unterworfen sind. Mehr wie je steht hier die Bedeutung der Individualität im Vordergrund. Es wäre daher verkehrt, die Diagnose in pedantischer Weise von einem besonderen Fiebertypus abhängig zu machen.

Und ist letzterer vorhanden, so kann er doch noch während einer mehrtägigen Beobachtungszeit zur Verwechslung mit anderen fieberhaften Affektionen Veranlassung geben. Katarrhalische Pneumonien, Lungen- und Drüsentuberkulose, Miliartuberkulose, Anginen, unregelmäßiger Scharlach usw. können vorübergehend ähnliche Fieberbewegungen aufweisen, die Entscheidung muß dann weiterer Beobachtung überlassen werden. Auch croupöse Pneumonien können, wenn sie durch ihren centralen Sitz sich dem physikalischen Nachweis entziehen, einmal zur Verwechslung mit einem akut einsetzenden Typhus führen.

Wir werden auf diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten noch zurückkommen.

Mag das Fieber in der ersten Fieberwoche des Typhus oft auch noch so unregelmäßig sein, es muß trotzdem auch heute noch ebenso wie früher ein sorgfältiges Studium der Temperaturkurve eine der ersten und vornehmsten Pflichten des einen typhusverdächtigen Fall übernehmenden gewissenhaften Arztes sein.

Mehr Anhaltspunkt auch in frühdiagnostischer Beziehung gewährt schon das Verhalten des Pulses, namentlich das Verhältnis von Puls und Temperatur. In den ersten Krankheitstagen geht der Puls, vorausgesetzt, daß es sich um einen typischen unkomplizierten mittelschweren Typhus handelt, in gleicher Weise wie die Temperatur staffelförmig in die Höhe, so daß beide Kurven annähernd parallel verlaufen. Aber schon in der zweiten Hälfte der ersten Krankheitswoche ändert sich das Bild. Der Puls erreicht hier nämlich nicht die bei anderen Infektionen zu beobachtende, dem Fieber entsprechende Höhe. Er bildet sich in dieser Zeit zu einem charakteristischen Phänomen aus, dem eine bedeutende diagnostische Bedeutung zukommt. Das ist die relative Pulsverlangsamung. Die Entwicklung der letzteren geschieht also in der ersten Krankheitswoche. Während dieser Zeit ist der Puls durchweg leicht beeinflußbar und wechselnd. Geringe körperliche Anstrengungen und Bewegungen, oft schon das Aufrichten im Bett, psychische Erregungen und gemütliche Affektionen der leichtesten Art (Besuche!) können eine Beschleunigung der Herztätigkeit zur Folge haben. Dieses Verhalten ist charakteristisch und kann unter Umständen Verdacht auf Typhus erwecken. Während der Continua ist der Puls indes wieder stabiler, desto deutlicher zeigt sich dann die nun entwickelte relative Verlangsamung. Es findet sich dann z. B. bei einer Fieberhöhe von 40—41 ^{0} ein Puls von 80—100.

Treten schwerere Störungen des Allgemeinbefindens auf, wie Komplikationen, Blutungen u. dgl., so ändert sich natürlich das charakteristische Bild.

Eine allgemein befriedigende Erklärung dieser relativen Verlangsamung der Herztätigkeit steht noch aus. Diejenige von Liebermeister, es handle sich hier um eine toxische Reizwirkung auf das Centralnervensystem, speziell auf die Medulla oblongata, analog der Gallensäurewirkung beim Ikterus, ist bislang noch durch keine bessere ersetzt worden. Am ausgesprochensten ist sie beim mittelschweren Typhus jugendlicher und kräftiger Individuen.

Schwere septische Typhen haben von vornherein oft einen höheren Puls. Daher hat die Prüfung des Pulses in der ersten Krankheitswoche nicht allein einen diagnostischen, sondern auch einen prognosti-

schen Wert. Hohe Pulsfrequenz im Beginn der Erkrankung ist als das Zeichen einer besonders schweren Infektion anzusehen, sie deutet auf ein bereits geschwächtes Herz hin. Das hat seine Gültigkeit für kräftige Erwachsene in den mittleren Jahren.

Beim Kinde und bei älteren schwächlichen Individuen ist es anders. Hier kommt die relative Pulsverlangsamung seltener zur Entwicklung, sie selbst ist diagnostisch und ihr Fehlen ist prognostisch weniger zu verwerten. Ist beim Kinde schon an und für sich auch in fieberfreier Zeit die Pulsfrequenz eine höhere, so wird auch jedes auf die Herztätigkeit reizend einwirkende Moment wie Infektionen und Intoxikationen eine stärkere Pulsbeschleunigung hervorrufen, als es beim Erwachsenen der Fall ist, und hiervon macht der Typhus nun nicht die bei Erwachsenen konstatierte Ausnahme. Bei jüngeren Kindern müssen wir also auf dieses wertvolle diagnostische Hilfsmittel verzichten und ich führe als Gewährsmänner hierfür Roger und Curschmann an. Auch Roemheld betont, daß namentlich beim Säuglingstyphus die Pulsfrequenz meist eine ganz bedeutende ist, während sich bei größeren Kindern der Typhus mehr dem der Erwachsenen nähert, d. h. mehr und mehr die relative Pulsverlangsamung zutage tritt.

Auch bei schwächlichen und älteren Erwachsenen bleibt die Pulsverlangsamung nicht selten aus. Dann handelt es sich meistens um bereits durch andere Krankheiten, größere Blutverluste, Geburt und Wochenbett, geistige und körperliche Überanstrengungen geschwächte Individuen. Auch bei anämischen Personen, namentlich weiblichen Geschlechts, beobachtet man häufiger das Ausbleiben des Symptoms (Quadrone), das kommt hier alles mit in Betracht. Ist aber der Puls deutlich verlangsamt im Vergleich zur Temperatur, so haben wir ein wichtiges differential-diagnostisches Mittel zur Verfügung, welches namentlich bei der Unterscheidung von anderen mit hohen Pulszahlen einhergehenden Infektionen, wie Scharlach und Pneumonie, von der größten Bedeutung ist.

Das übrige Verhalten des Pulses ist weniger wertvoll für die Diagnose, da es sich auch bei anderen Infektionen in ähnlicher Weise vorfindet. Es ist das die Dikrotie des Pulses, welche von den älteren Ärzten, den Meistern der Pulsdiagnostik, besonders geschätzt war. Neben dieser Doppelschlägigkeit ist ein Weicherwerden des Pulses ohne Verminderung der Spannung infolge Erschlaffung der Arterienwand die Regel.

Die Dikrotie ist nun eine häufige Erscheinung, welche mit Vorliebe dem Abdominaltyphus eigen ist. Daß sie hier ganz besonders in die Augen fällt, so daß man ihr eine diagnostische Bedeutung zusprach, kommt zum Teil wohl daher, weil sie mit der relativen Puls-

verlangsamung zusammentrifft und dadurch an Deutlichkeit gewinnt. Bei kräftigen selbst älteren Erwachsenen fehlt sie in ausgesprochenen Fällen fast nie. Dagegen vermißt man sie naturgemäß bei der Arteriosklerose öfters, ebenso ist sie beim kindlichen Typhus eine seltene Erscheinung.

Auf der Höhe des Fiebers pflegt der dikrotische Puls am ausgesprochensten zu sein, um dann während der Entfieberung zu verschwinden. Er tritt also in der Regel erst auf, wenn das Fieber das Stadium des Anstiegs überwunden hat, d. h. in der zweiten Woche. Weniger häufig kommt er schon früher zur Beobachtung. Oddo und Audibert beobachteten ihn verschiedentlich schon am fünften Krankheitstage und rechnen ihn daher zu den Frühsymptomen.

Wenn er auf letztere Bezeichnung wohl auch keinen Anspruch hat, so muß man doch zugeben, daß er, wenn er vorhanden ist, und das ist in ca. 70 % der Fall, die vollste Beachtung und diagnostische Würdigung verdient.

Der Bedeutung des Nasenblutens für die Typhusdiagnose wurde schon oben gedacht. Hier soll noch einmal betont werden, daß auch in der ersten Fieberwoche Nasenbluten zu den häufigsten Erscheinungen der Krankheit gehört. Nicht selten kann es sogar einen gefahrdrohenden Charakter annehmen. Wohl kaum eine andere Infektionskrankheit bietet dies Symptom so regelmäßig. Wir sahen es bei etwa der Hälfte unserer Typhuskranken mehr oder weniger früh. Stewart fand es in 12 % seiner Fälle sogar als Frühsymptom und Murchison rangiert es in bezug auf den absoluten diagnostischen Wert sogar neben die Darmhämorrhagien: beide machen die Diagnose nahezu vollkommen sicher.

Auch andere spontane Blutungen, im besondern vorzeitige Menstruation, können bei Vorhandensein noch anderer Zeichen Verdacht auf eine typhöse Erkrankung erwecken.

Handelt es sich beim Typhus fast regelmäßig um eine geringe hämorrhagische Diathese nebst Gefäßalteration, so können dieselben doch in seltenen Fällen einen gefährlichen, selbst tödlichen Charakter annehmen. Das ist der Fall beim septischen und hämorrhagischen Typhus. In der Regel liegt dann eine Mischinfektion (Staphylococcus albus und aureus, Bact. coli vgl. Ettinger) oder eine Kombination mit Purpura rheumatica, was ja ungefähr dasselbe bedeutet, vor. Die Prognose dieser Formen ist naturgemäß besonders schlecht. Die von mir beobachteten Fälle der Art endeten sämtlich in kurzer Zeit letal.

Die Diagnose macht nur da Schwierigkeiten, wo die Blutungen (Haut und Schleimhäute, Darm, Nieren usw.) recht früh auftreten. Da die Blutkörperchenzählung hier, wie wir später sehen werden,

meistens versagt, sind wir in der Entscheidung zweifelhafter Fälle auf den bakteriologischen Nachweis des resp. der Krankheitserreger und die Gruber-Widal'schen Serumreaktion angewiesen. Hiervon soll später noch die Rede sein.

Es mag noch erwähnt werden, daß die Kenntnis dieser Verlaufsformen besonders durch die Arbeiten von Eshner und Weißenberg, Nicholl und Everet, Learmouth, Hamburger Samohrd u. A. wesentlich gefördert worden ist. —

Wir gehen jetzt zu den weiteren charakteristischen Symptomen des Typhus und ihrer Prüfung in bezug auf die Frühdiagnose über. Da ist zunächst der Milztumor zu nennen. Er gilt mit Recht als ein wertvolles, wenn auch keineswegs absolut zuverlässiges Zeichen und nimmt schon seit langem einen hervorragenden Platz in der Symptomatologie des Typhus ein. Schon v. Liebermeister betont, daß „die Milzvergrößerung allgemein als eines der konstantesten und diagnostisch wichtigsten Symptome des Abdominaltyphus angesehen wird", und Curschmann meint ebenfalls, daß der Milztumor für keine der übrigen Infektionen, abgesehen von den Malariaprozessen und den septischen Erkrankungen von so großer diagnostischer Bedeutung sei wie für den Abdominaltyphus. In früherer Zeit war seine Bedeutung noch größer. „Ich habe niemals einen Fall von Typhus gesehen, bei welchem die Milzvergrößerung nicht während des Lebens bei genügender Untersuchung nachgewiesen werden konnte", sagt der alte Meister Wunderlich.

Jetzt müssen wir allerdings damit rechnen, daß der Milztumor doch in einer Anzahl von Fällen fehlen oder sehr gering sein kann und dann sich natürlich auch dem klinischen Nachweis entzieht. So vermißte ihn Curschmann unter 577 Autopsien 40 mal, ohne daß besondere Verhältnisse (Atrophie, Infarkte usw.) vorlagen.

Versagt also pathologisch-anatomisch das Phänomen in ca. 1—2 % der Fälle, so ist seine klinische Zuverlässigkeit noch geringer. Hier haben wir immer mit den Schwierigkeiten eines exakten Nachweises zu rechnen. Es handelt sich fast stets nur um eine mäßige Vergrößerung des Organs auf das Doppelte oder Dreifache, abnorm große Milztumoren sind im allgemeinen selten und sprechen eher gegen einen Typhus.

Ist nun aber schon eine mäßig vergrößerte Milz bei starker Adipositas oder langem Thorax oft palpatorisch schwer zu erkennen, so ist das noch mehr der Fall bei gespannten Bauchdecken oder Meteorismus. Und letztere Verhältnisse liegen beim Typhus doch sehr häufig vor. Dann handelt es sich um einen Tumor von prall elastistischer Konsistenz, während z. B. die leukämischen und pseudoleukämischen Milztumoren

meist viel derber, fester und daher leichter zu palpieren sind. Auch die septischen Milzen sind oft leichter nachzuweisen, da sie meistens größer, wenn auch weicher sind. Schließlich müssen wir auch mit den nicht seltenen Verlagerungen des Organs rechnen. Hieraus ist es erklärlich, daß in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen ein palpatorischer Nachweis des Milztumors unmöglich ist. Und welche Hindernisse dem perkussorischen Nachweis der Milzvergrößerung im Wege stehen, davon gibt v. Ziemssen ein anschauliches Bild. Es kommen da nach v. Ziemssen störend in Betracht: Kotfüllung des Colon an seiner linken Flexur, große Speisenmengen im Magenfundus, starker Panniculus adiposus, Meteorismus, geringes Exsudat im linken Pleurasack, schwartige Verdickung der Pleura mit Obsolescenz der Sinus pleurae, Marginalpneumonie, schwartige Verwachsungen der Milzkapsel mit dem verdickten Peritonealüberzug des linken Leberlappens und des Darms, Zusammenstoß der vergrößerten Leber mit dem Milztumor, Anwesenheit eines Nierentumors, subphrenischer Absceß u. a. m.

Alle neueren Autoren rechnen dementsprechend mit einem gewissen Prozentsatz von fehlendem resp. klinisch nicht nachweisbarem Milztumor. Curschmann gibt 20—25 % an, v. Leube und Jez nur 10 %.

Wir hatten bei einer größeren Epidemie bei 86,7 % einen nachweisbaren Milztumor. Zweifellos ist dieses Schwanken in dem Auftreten des Symptoms auch von der Schwere der jeweiligen Epidemien abhängig.

Ist also das Symptom für die Typhusdiagnose überhaupt kein absolut zuverlässiges, so ist das noch weniger der Fall bei der Frühdiagnose. Dieselbe wird nur in einigen Fällen auf Grund des Milztumors gesichert resp. unterstützt werden können.

Die bedeutendste Milzschwellung fällt nach den pathologisch-anatomischen Erfahrungen mit der Höhe der Krankheit zusammen, wir haben es also auch hier in der ersten Woche mit einem sich erst entwickelnden Symptom zu tun. Nur selten ist das Vorkommen von Milztumoren in abnorm früher Zeit, wie es Curschmann erwähnt; derselbe konnte ihn mehrere Male schon vor dem vierten Krankheitstage beobachten und zweimal sogar im Inkubationsstadium. Abgesehen von diesen Ausnahmefällen kann man an der Wunderlich'schen Regel festhalten, daß der Milztumor am frühsten gewöhnlich von der Mitte der ersten Woche an nachzuweisen ist. Derselbe nimmt dann in der zweiten und dritten Woche noch zu und in der vierten Woche erfolgt die Rückbildung. Dabei handelt es sich in erster Linie um den perkussorischen Nachweis der Vergrößerung. Die Palpation setzt

schon immer eine stärkere Vergrößerung des Organs voraus, ist also oft noch später erst möglich.

Alles in allem ist der Milztumor nur mit einer gewissen Einschränkung als Frühsymptom zu bezeichnen. Ist er ausnahmsweise früh vorhanden, so kann er unter Berücksichtigung der übrigen etwa vorhandenen Zeichen und der Differentialdiagnose von Bedeutung sein. Ein Fehlen derselben kann nie in irgend einem Sinne gedeutet werden. Da die von vielen Seiten empfohlene Milzpunktion zur bakteriologischen Frühdiagnose des Typhus von dem Vorhandensein einer nachweisbaren Vergrößerung des Organs in erster Linie abhängig ist, erscheint uns auch diese nur in beschränktem Maße anwandbar. Wir kommen auf dieselbe später noch zurück.

In dem charakteristischen Hautausschlag, der Roseola, haben wir dagegen eine der wichtigsten Kardinalsymptome des Typhus vor uns.

Wir verstehen unter Roseola typhosa blaßrote, nur selten etwas dunkler erscheinende, rundliche, etwa hirsekorn- bis linsengroße scharf umschriebene Flecken, die infolge ihrer leichten Erhabenheit eher als Papeln zu bezeichnen wären. Sie verschwinden auf Druck und kommen beim Nachlassen desselben wieder hervor, ein differential-diagnostisch sehr wichtiges Symptom.

Während man sie bislang als Hauthyperämien auffaßte, welche auf Bazillenembolie der Haut zurückzuführen waren — und die positiven Ergebnisse der bakteriologischen Roseolenuntersuchungen sprachen durchaus dafür — scheint ihre Ätiologie nach E. Fraenkel's Untersuchungen doch etwas komplizierter zu sein. Es ist das Verdienst dieses Forschers, als erster auch histologisch in den Roseolen Bazillen nachgewiesen zu haben. Er bediente sich dazu eines besonderen Anreicherungsverfahrens und fand dann die Bazillen, welche sich postmortal noch vermehrt hatten, in glomerulusartigen Häufchen in der Pars reticularis cutis, besonders im Papillarkörper und vornehmlich in den Lymphgefäßen. Daneben bestand erhebliche histologische Veränderung der befallenen Papille.

So wichtig diese Untersuchungen auch sind, so ist damit doch noch nicht erklärt, warum die nachgewiesenermaßen schon vor der Roseola und ferner auch beim roseolenfreien Typhus im Blute kreisenden Bazillen zu einer annähernd gleichen Zeit in einer gewissen Anzahl von Fällen zur Bildung der Roseolen Veranlassung geben und warum eine auf gleiche Weise entstehende ähnliche Hautveränderung nicht auch bei anderen Infektionen zur Beobachtung kommt. Es liegt nahe, hier an einen Zusammenhang dieser Eruptionen mit den noch geheimnisvollen, im Blut entstehenden und im Blut wirkenden Schutzkräften und ihrer

Wirkung auf die Bazillen zu denken. Hier kommen namentlich die Agglutinine in Betracht, welche klinisch in der Gruber-Widal'schen Agglutinationsprobe ihre praktische Verwendung gefunden haben. Es ist von vornherein nicht von der Hand zu weisen, daß die Einwirkung dieser Agglutinine auf Bazillen auch im menschlichen Organismus möglich ist und zwar auch auf die im Blut kreisenden Bazillen. Die Folge davon wäre ein Zusammenballen der letzteren, wodurch der das Gefäß verstopfende Embolus gegeben ist. Erst dann könnte es zur Entstehung der von Fraenkel angegebenen histologischen Veränderungen der Haut kommen. Kasarinof fand tatsächlich in den Roseolen stets Herde von Bazillen.

Dieser Erklärungsversuch wird noch unterstützt durch den oft beobachteten zeitlichen Zusammenhang zwischen Agglutinationskraft des Serums und dem Auftreten der Roseola.

Es ist bekannt, daß die Agglutinationskraft des Blutes sich erst während des Krankheitsverlaufs bildet, sie braucht daher eine gewisse Zeit, um den zur „positiven Gruber-Widal'schen Reaktion" erforderlichen Grad zu erreichen. 1—2 Tage später pflegt in der Regel auch die Roseola aufzutreten (Hünermann). Bevor das Serum aber diese Kraft erlangt hat, passieren die nicht agglutinierten Bazillen einzeln ohne Aufenthalt die Kapillaren, die Bildung einer Roseola ist daher zu dieser Zeit unmöglich.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob sich diese Hypothese mit den Tatsachen deckt. Der Umstand, daß es roseolenfreie Typhen gibt, spricht an und für sich noch nicht dagegen, da Fälle von sicherem Typhus mit negativer Serumreaktion, wie wir unten sehen werden, hinlänglich bekannt sind.

Der Sitz der Roseolen ist mit Vorliebe der Rumpf, seltener treten sie auch an den Extremitäten auf; wir hatten wiederholt Gelegenheit, ihr Vorhandensein an den Unterschenkeln und Unterarmen, ja auch im Gesicht und auf der Stirn, zu konstatieren. Meist war der Verlauf dann ernst. Von 7 derartigen Fällen verliefen allein 3 tödlich. Die übrigen 4 waren ebenfalls recht schwere Infektionen mit zahlreichen Komplikationen. Das Vorkommen der Roseola auf Stirn, Wangen und Mundschleimhaut, wie es Maude berichtet, ist jedenfalls als eine besondere Seltenheit zu bezeichnen und ebenfalls wohl als ein Zeichen schwerster Infektion aufzufassen.

Der Lieblingssitz der Roseola ist jedenfalls die obere Bauch- und untere Brustgegend; hier pflegt sie auch meistens zuerst aufzutreten. Es ist selbstverständlich, daß man nur sichere, gut ausgebildete Roseolaflecke zur Diagnose verwerten kann, dann genügen aber auch schon einige wenige. Somit hat dies Symptom im Gegensatz zu den schon

besprochenen, wenn es sicher und einwandsfrei vorhanden ist, die vollste diagnostische Beweiskraft.

Meist schwinden die Roseolen wieder nach 3—5 Tagen, oft bleiben sie aber auch eine Woche und länger bestehen und zeigen beim Erblassen eine leichte Epidermisabschuppung. Weitere Nachschübe bis in die 4. Krankheitswoche gehören nicht zu den Seltenheiten.

Nun ist aber auch dieses sonst so wichtige Symptom leider keineswegs konstant. Wie es mitunter in großer Ausdehnung und mit öfteren Nachschüben auftreten kann, so kann es andererseits auch ganz fehlen. Allerdings konnte Eichhorst Abdominaltyphus ohne Roseolen niemals nachweisen und er stützt sich dabei auf die Beobachtung vieler Hunderte von Fällen. Indes ist von anderer Seite ein sicheres Fehlen konstatiert. Auch v. Liebermeister vermag nicht zu entscheiden, ob es ausgebildete Fälle gibt, bei denen die Roseola während der ganzen Dauer der Krankheit nicht vorkommt; er fand in allen Fällen wenigstens einzelne deutliche Roseolenflecken. v. Leube dagegen vermißte sie sogar in etwa $^1/_4$ seiner Fälle. Auch Sahli betont, daß Roseolaflecke während der ganzen Dauer eines Typhus fehlen können und Curschmann hebt diesen Umstand Murchison gegenüber ganz besonders hervor.

Wir haben die Roseolen in 14,4 % unserer Fälle vollkommen vermißt, während sie in 69 % deutlich vorhanden waren. Auch hier scheint wieder das Alter der Individuen, d. h. die Reaktionsfähigkeit nicht ohne Bedeutung zu sein. Bei älteren Leuten fehlt die Roseola nämlich mit Vorliebe. Dann kommt der Grad der Infektion, die Schwere des Falls, wie wir eben schon in bezug auf die Ausbreitung des Exanthems betonten, in Betracht. So ist ein vollkommenes Fehlen öfters bei leichteren oder abortiv verlaufenden Fällen beobachtet worden (Curschmann).

Der kindliche Typhus scheint in dieser Beziehung dem der Erwachsenen ziemlich zu gleichen. Henoch vermißte z. B. die Roseola unter 381 Fällen 19 mal trotz sorgfältigster Beobachtung.

Das Vorhandensein sicherer Roseolen ist deshalb für die Diagnose von ausschlaggebender Bedeutung, weil sie in der oben beschriebenen Form vorwiegend dem Abdominaltyphus eigen sind. Nur bei Miliartuberkulose, noch seltener bei Meningitis cerebrospinalis findet man einmal ähnliche Flecke. Die Fälle von Roseola bei Fleichvergiftung (Vierordt u. A.) wären nach der heutigen Anschauung wohl im Sinne eines Paratyphus, einer dem Abdominaltyphus klinisch durchaus verwandten, wenn nicht gleichen Affektion, zu deuten (cf. Trautmann). Auch bei Sepsis kann ein roseolaartiges Exanthem, von den Hautblutungen scharf zu unterscheiden, wohl einmal vorkommen. Ich hatte vor

kurzem Gelegenheit, in einem Fall von Pyocyaneussepsis eine ausgesprochene Roseola zu beobachten.

Eine Verwechslung mit anderen Affektionen ist nur in seltenen Fällen möglich. Dahin gehört die Roseola syphilitica, namentlich wenn sie mit Eruptionsfieber und Milztumor einhergeht.

Das Exanthem des Fleckfiebers ist von den eigentlichen typhösen Roseola durchaus verschieden; Zeit, Dauer, Lokalisation des Auftretens ist anders, ferner auch die Gestalt. Es sind meist flache, unregelmäßige, meist dunkelrote, hämorrhagische Flecke, dieselben sind daher nicht wegzudrücken.

Wir müssen also an der großen Bedeutung der Roseola für die Typhusdiagnose festhalten.

Welche Dienste leistet sie uns aber bei der Frühdiagnose?

Alle Beobachtungen stimmen dahin überein, daß das erste Auftreten der Roseola in die 2. Hälfte der 1. oder in den Beginn der 2. Woche fällt. Nur selten pflegt sie später zu erscheinen (3. Woche).

Von größerem Interesse für uns ist das frühere Auftreten und auch hierüber finden sich zahlreiche Angaben in der Literatur.

Curschmann betont, daß vereinzelt auch schon sehr früh, vom 2. bis 4. Krankheitstage an, Roseolen vorkommen, namentlich sah er das bei Frauen und Kindern. Murchison beobachtete sie in 4 Fällen schon vor dem 6. Krankheitstag, während sie 39 mal in 46 Fällen zwischen dem 7. und 12. Tag auftraten, Louis fand sie 1 mal am 5. Tage. v. Leube sagt dagegen, „daß man in den ersten 10 Tagen nicht erwarten kann, daß eine Roseola die diagnostischen Zweifel hebt“. Wir haben sie im ganzen nur 1 mal am 5. Krankheitstage, 4 mal am 6. und im übrigen stets später gesehen. Wie verschieden das Verhalten aber sein kann, zeigt am deutlichsten die Beobachtung von Römheld: von den 2 Kindern, welche vom ersten mit Fieber einhergehenden Krankheitstag an in der Klinik lagen, zeigte das eine schon am dritten Tag Roseolen, während sie bei dem anderen trotz sorgfältiger Untersuchung überhaupt nicht gefunden werden konnten.

Die übrigen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über noch früheres Auftreten des Exanthems sind als weitere Ausnahmen zu betrachten und daher nur als solche von Interesse.

Es genügt für uns die Tatsache, daß in der Mehrzahl der Fälle das Exanthem in der Zeit zwischen 6. und 10. Krankheitstag auftritt und dann, falls es gut entwickelt ist, für die Typhusdiagnose volle Beweiskraft hat.

Für die Frühdiagnose ist es ebenfalls als ein zwar etwas spät

auftretendes, aber dafür um so sichereres Symptom von der größten Bedeutung und den bislang besprochenen weit voranzusetzen. —

Diese Bedeutung hat in der letzten Zeit durch die Benutzung der Roseolen zur bakteriologischen Diagnose noch zugenommen. Letztere wird später noch besonders berücksichtigt werden. —

In der klinischen Symptomatologie reiht sich jetzt die Diazoreaktion an die bislang erwähnten Erscheinungen. Dieselbe sollte nach Ehrlich ein nahezu konstantes Symptom sein und eine ganze Reihe von Autoren (Jez, Urban, Feer, Dohrendorf u. A.) bestätigten die ursprüngliche Ehrlich'sche Annahme, daß die Reaktion nur in ganz leicht verlaufenden Fällen fehle.

Eine eingehende Bearbeitung der Frage der Diazoreaktionen des Harns verdanken wir Clemens. Letzterer empfiehlt als Lösung I statt der von Ehrlich ursprünglich angegebenen Sulfanil-Salzsäure (Acid. sulf. 1,0, Acid. hydrochlor. conc. 50,0, Aqu. ad 1000) ein anderes unter Ehrlich's Leitung von Friedenwald erprobtes, von Beck zum erstenmal erwähntes Reagens. Die Farbennuancen sind damit dunkler, die Reaktion deutlicher. Es hat folgende Zusammensetzung:

Paramidoacetophenon	0,5
Salzsäure	50,0
Wasser	1000,0.

Lösung II ist die von Ehrlich ursprünglich angegebene 0,5 %ige wässrige Lösung von Natrium nitrosum. Das „Diazoreagensgemisch" besteht aus 100 ccm der Lösung I und 2 ccm der Lösung II oder noch besser, da das Gemisch sich nicht lange hält, $^1/_4$ Reagensglas der ersteren und 3—4 Tropfen der zweiten Lösung. Hierzu kommt die gleiche Menge Harn und dann nach Umschütteln $^1/_7$—$^1/_8$ Volumen Ammoniak. Dann wird kräftig geschüttelt und auf die rote Verfärbung der Flüssigkeit und namentlich des Schüttelschaums geachtet. Der nach 12—24 Stunden auftretende grüne Niederschlag an der oberen Grenze der niedergesunkenen Phosphate, den Ehrlich als besonders charakteristisches Zeichen ansah, ist praktisch weniger brauchbar, wenn er auch von vielen Autoren (cf. Clemens) für die Reaktion verlangt wird. Wir geben Clemens Recht, wenn er der Ansicht ist, daß man sich mit der Rotfärbung der Flüssigkeit und des Schüttelschaums als unerläßliche Forderung begnügen solle.

Was nun die diagnostische Brauchbarkeit der Reaktion anbelangt, so weichen unsere jetzigen Anschauungen von den früheren nicht unbeträchtlich ab. Dieselbe tritt in erster Linie nicht ausschließlich beim Abdominaltyphus auf, sondern auch bei einer ganzen Reihe an-

derer fieberhafter Erkrankungen, so bei Miliartuberkulose, lokalisierter Tuberkulose im vorgerückten Stadium, Scharlach, Masern, Sepsis, Typhus exanthematicus (Fischer), Pneumonie, Endocarditis ulcerosa, Influenza (Senator), Herzfehlern, Leukaemie, Thrombosen, gewissen Tumoren usw. Namentlich hat das Erscheinen der Reaktion bei Miliartuberkulose schon zu manchen diagnostischen Irrtümern geführt, da auch einige andere Symptome sich bei beiden Affektionen gleichen. Es kann daher in solchen zweifelhaften Fällen die Diazoreaktion des Harns nie als differentialdiagnostisches Mittel herangezogen werden.

Spricht so das Vorhandensein der Reaktion nicht ausschließlich für Typhus, so schließt andererseits das Fehlen derselben auch keineswegs einen Typhus aus, wie anfänglich angenommen wurde.

Curschmann betont, daß, wenn auch sehr selten, schwere, auch anatomisch festgestellte Typhusfälle beobachtet worden sind, wo die Reaktion aus nicht festzustellender Ursache dauernd fehlte. v. Leube hält dieselben sogar für noch häufiger (höchstens $^1/_4$ der Fälle).

Die Angaben der übrigen Autoren variieren so außerordentlich, daß es zwecklos wäre, sie einzeln aufzuführen. Viele stimmen annähernd mit unseren eigenen Resultaten überein: 75 % positiv, 15 % negativ und 10 % unsicher.

Wir müssen daher die Diazoreaktion, welche keineswegs zu den Kardinalsymptomen, wie es die bisher besprochenen wohl sind, gehört, als eine Erscheinung ansehen, welche immerhin auf einen Typhus hinweisen und die Typhusdiagnose unterstützen kann.

Der Wert ist insofern ein größerer, als die Reaktion leicht anzustellen ist und eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auch ohne eingehendere Untersuchung des Patienten allein durch den Harn ermöglicht. Praktisch wichtig ist ferner, daß bei leichteren Fällen mit unsicherer Reaktion dieselbe durch Eindichten des Harnes deutlicher gemacht werden kann (Clemens).

Für die Frühdiagnose liegen die Verhältnisse nun etwas günstiger. Wir fanden die Reaktion meist am Ende der 1. Woche, und das stimmt z. B. mit den Angaben von Jez überein, daß sie in der Regel am 4. bis 7. Tag auftritt. Auch Ehrlich gab als den Zeitpunkt des ersten Auftretens die Mitte der 1. Woche an; am frühesten fand er sie am 2. Tag. Nissen sah sie bei Kindern oft am 4. Tag. Ähnlich sind die Beobachtungen von Pelze und von Barth. Letzterer äußert sich folgendermaßen: „Die Reaktion sicherte, deutlich ausgesprochen, meist schon in den ersten Tagen der Erkrankung, wo Roseola und Milzschwellung, selbst Diarrhoe noch fehlten und nur leichtes Fieber und gestörtes Allgemeinbefinden bestand, die durch den späteren Krankheitsverlauf bestätigte Diagnose."

Demgegenüber ist aber auch ein negativer Ausfall in der 1. Woche nicht selten, die Reaktion wird dann in der 2. Woche erst positiv.

v. Leube rät, in zweifelhaften Fällen, wo die Diazoreaktion ausbleibt, mit der Diagnose eines Typhoids vorsichtig zu sein. Der Art ist auch unser Standpunkt. Man geht entschieden in dem neueren Bestreben, der Diazoreaktion jeden praktischen Wert abzusprechen (H. W. Syers u. A.), zu weit. Dieselbe ist entschieden auch heute noch in den Händen eines alle Täuschungen und differential-diagnostische Schwierigkeiten berücksichtigenden Diagnostikers mit großem Nutzen zu gebrauchen. —

Die weiteren klinischen Krankheitszeichen, welche eine Frühdiagnose Abdominaltyphus unter Umständen unterstützen können, sind im Vergleich zu den besprochenen von mehr untergeordneter Bedeutung. Dahin gehören Stuhlgang, Zunge-, Kehlkopfveränderungen, Ileocoecalgeräusch usw.

Der Stuhlgang tritt selten in der 1. Woche bereits in Gestalt der charakteristischen erbsenbreiartigen Entleerungen auf; in der Mehrzahl der Fälle besteht nach anfänglichen geringen Reizungserscheinungen von seiten des Darms (Inkubationszeit und Prodromalstadium) in der 1. Woche eine gewisse Trägheit, die dann erst in der 2. Woche den Durchfällen Platz macht. Beginnen die subjektiven Krankheitserscheinungen von vornherein mit Durchfall und Fieber, so spricht das eher gegen einen Typhus. Auch später sind die Typhusstühle keineswegs eine absolut typische Erscheinung. Wir vermißten sie während des ganzen Krankheitsverlaufs in 35 % der Fälle, in 20 % bestand sogar dauernde Neigung zu Obstipation, die durch Einläufe bekämpft werden mußte. Nur in 42 % waren Typhusstühle vorhanden. Ähnlich sind die Erfahrungen Curschmann's, der mit Recht hervorhebt, daß die „Typhen ohne Typhusstühle“ in diagnostischer Bedeutung besondere Beachtung verdienen. „Der Anfänger ist nur allzusehr geneigt, unter solchen Umständen an der Existenz der Krankheit überhaupt zu zweifeln.“

Das charakteristische Aussehen der Typhusstühle ist bekannt genug. Es gibt kaum eine zweite Erkrankung, bei welcher eine so ausgesprochene Scheidung der flüssigen und festeren krümeligen Teile des dünnen Stuhls vorkommt (v. Leube), die zu der Bezeichnung erbsensuppenartig geführt hat. Daher sind sie, wenn vorhanden, wohl von diagnostischem Wert.

Die Frühdiagnose wird aber meist, wie erwähnt, auf eine Unterstützung von dieser Seite verzichten müssen.

Daß mehrfach dünne Stühle schon im Prodromalstadium auftreten können, mit und ohne Erbrechen, wurde oben schon betont. —

Von den in der ersten Typhuswoche auftretenden Erscheinungen ist noch die Angina bemerkenswert. Wir haben sie verhältnismäßig häufig beobachtet, sowohl in einfach katarrhalischer Form mit mehr oder weniger lebhaften subjektiven Beschwerden, als auch in Gestalt der lakunären und follikulären Angina. Daß letztere unter Umständen mit Diphtherie verwechselt werden kann, braucht kaum erwähnt zu werden. Sie kann mitunter für die Frühdiagnose namentlich der leichteren Formen nicht unwichtig sein.

Charakteristischer ist das Verhalten der Zunge, der daher auch seit alters her ein großes Interesse entgegengebracht ist. Wunderlich hebt schon besonders hervor: Trockenheit, Röte, Glätte der Zunge, seitliche Streifenbelege, Zittern derselben. Die Trockenheit und die nach Schwinden des Belags auftretende gleichmäßige Rötung geben der Zunge später das charakteristische Aussehen, was v. Leube mit dem eines Stückes rohen Fleisches verglichen hat. Dasselbe ist lediglich als eine Folge des Fiebers, der verminderten Speichelsekretion und der Somnolenz der Kranken anzusehen und kann bei jeder anderen Infektion in gleicher Weise auftreten. Es gewinnt beim Typhus aber Bedeutung durch die Art seines zeitlichen Auftretens. Während die Zunge in der 1. Woche noch feucht und belegt ist, gewinnt sie erst in der 2. Woche, vorausgesetzt, daß es sich um einen typischen, mittelschweren Fall handelt, das trockene Aussehen und die Neigung zu Rissen und Schrunden. Die Zunge entwickelt sich also in typischer Weise folgendermaßen: zuerst diffuser, graugeblicher Belag, erst später (2. bis 3. Woche) pflegt sich der Belag an der Spitze abzustoßen und zwar in Dreiecksform, und es kommt zur Bildung der bekannten „Zipfelzunge". Im weiteren Verlauf wird dann die Zunge in der oben erwähnten Weise glatt und belagfrei.

Das Charakteristische der Typhuszunge, die Trockenheit und der Zipfel, gehören also den späteren Krankheitsstadien an. Wir haben es in dem ersten Stadium nur mit einer mehr oder weniger geschwollenen und belegten Zunge zu tun, wie sie bei jeder gastro-intestinalen Störung und bei jedem anderen Fieber auftritt, und welche daher nicht als ein Unterstützungsmittel der Frühdiagnose angesehen werden kann.

Von einigen Autoren ist auf das Verhalten der Epiglottis im Anfangsstadium des Typhus, das mitunter von frühdiagnostischem Wert sein soll, aufmerksam gemacht worden. So erwähnt Schmidt eine früh erscheinende Roseolaeruption auf der Epiglottis. Derselbe Autor bespricht ferner als Frühsymptom einen auf die Epiglottis beschränkten Entzündungsprozeß: diffuse Rötung, Schwellung des Randteils der Epiglottis und einen durch desquamativ nekrotisierende Vorgänge in den oberflächlichen Schichten zustande ge-

kommenen, weißen, zackig begrenzten Belag ohne subjektive Beschwerden. Im besonderen sollen weder Schlingbeschwerden, noch Stimmstörungen vorhanden sein. Dieser Prozeß ist von den beim schwereren vorgeschrittenen Typhus so häufigen Decubitusnekrosen vollkommen verschieden. Auch Landgraf und Loens äußern sich in diesem Sinne.

Umschriebene Rötungen auf der Epiglottis, welche man im günstigsten Fall wohl für Roseolen ansprechen kann, kommen wohl öfters in der 1. Woche vor und sind auch von uns wiederholt beobachtet.

Die übrigen von Schmidt gesehenen Veränderungen sind indes anscheinend selten und wohl keineswegs pathognostisch.

Das in früherer Zeit sich einer gewissen Bedeutung erfreuende Ileocoecalgeräusch hat von seinem diagnostischen Wert viel eingebüßt. Es kommt bei einem gewissen Flüssigkeits- und Gasgehalt der Därme in der Ileocoecalgegend zustande, wenn letztere vorsichtig palpiert wird und kommt daher sowohl bei Gesunden (Frauen!) als auch bei anderen Darmerkrankungen vor. Wir können es daher mit Rücksicht auf die Frühdiagnose übergehen.

Ein gleiches Schicksal muß unseres Erachtens das sog. Palmoplantarphänomen französischer und italienischer Autoren erfahren, das ebenfalls für die Frühdiagnose des Typhus dienstbar gemacht wurde. Man versteht darunter eine gelbliche Verfärbung der Haut an der Planta pedis und an der Palma manus, welche Ende der 1. oder Anfang der 2. Woche auftreten und dann diagnostische Bedeutung haben soll (Quentin, Motta Coco, Baccarani). Wir haben eine ähnliche Verfärbung auch bei anderen Infektionen, namentlich bei der Phthise gesehen; außerdem ist seine Erkennung nicht ganz einwandsfrei, so daß wir in Übereinstimmung mit Gebauer der diagnostischen Bedeutung dieses Phänomens etwas skeptisch gegenüberstehen. —

Überblicken wir kurz noch einmal das uns zu Gebote stehende diagnostische Rüstzeug bei exakter klinischer Beobachtung, so müssen wir sagen, daß unter letzterer Voraussetzung wir bei einem ausgesprochenen Typhus mittlerer Schwere imstande sind, schon in der 1. Woche, namentlich am Ende derselben, unschwer die sichere Typhusdiagnose zu stellen.

Erforderlich ist dazu sorgfältige klinische Beobachtung und eine vollkommene Beherrschung der Differentialdiagnose. Ausschlaggebend ist namentlich die Summe der Kardinalsymptome: charakteristisches Fieber, relative Pulsverlangsamung, Roseola und Milztumor: von allen diesen scheint mir die Bedeutung der Roseola bei weitem die größte zu sein. —

Die Diagnose der typhoiden Erkrankungen, im besonderen des Paratyphus, soll später noch ausführlich berücksichtigt werden.

Hämatologische Untersuchung.

Wir lassen der Besprechung der klinischen Krankheitsweise jetzt diejenige der hämatologischen Untersuchungsmethoden folgen, welche den Zweck haben, möglichst früh und möglichst sicher einen Typhus zu erkennen. Dieselben haben gerade in den letzten Jahren eine besonders große Entwicklung erfahren. Es handelt sich beim Typhus um zwei hämatologische Veränderungen, welche beide einen hohen diagnostischen Wert beanspruchen, da sie durch die typhöse Infektion hervorgerufen werden.

Zunächst gewinnt das Serum des Erkrankten die Fähigkeit, auf die spezifischen Krankheitserreger in bestimmten Verdünnungen agglutinierend zu wirken — wir haben es dann mit der speziellen Serumdiagnostik zu tun —, und dann ändert sich das Blut in seiner morphologischen Zusammensetzung in charakteristischer Weise. Wie konstant und wie zuverlässig beide Erscheinungen sind, wie früh sie ferner auftreten, soll im folgenden untersucht werden.

Zunächst das „Agglutinationsphänomen“.

Ein kurzer geschichtlicher Rückblick sei mir zuvor mit Rücksicht auf die Vollständigkeit der Besprechung gestattet. Da die Entwicklung dieser Forschungen indessen wohl als bekannt vorausgesetzt werden kann und Darlegungen derselben von berufenerer Seite in großer Zahl vorliegen (Curschmann, Köhler, Rostoski, Gebauer, Hagemann usw.), erscheint mir eine kurze und knappe Form durchaus berechtigt.

Wir haben es mit einem Zeitraum von 8 Jahren zu tun, denn die ersten Mitteilungen über die Agglutination erschienen im Jahre 1896. Ihnen gehen voraus die grundlegenden, sich auf die Immunitätslehre (Typhus und Cholera) beziehenden Arbeiten von Pfeiffer und Kolle. Diese beiden Forscher fanden, daß im Typhusrekonvaleszentenserum Substanzen vorhanden sind, welche schon in sehr kleinen Mengen lebende Typhusbazillen im Meerschweinchenkörper (Bauchhöhle) abtöten und auflösen. Um dasselbe mit normalem Menschenserum zu erzielen, ist eine 20—100fache Dosis des Typhusserums erforderlich. Da diese Wirkung also eine spezifische ist, kann sie zur sicheren Identifizierung des Typhusbazillus benutzt werden — wir werden auf dieselbe daher später noch einmal zurückkommen —, und umgekehrt

kann, worauf die Forscher schon von Anfang an aufmerksam machten, „die spezifische Blutveränderung für die nachträgliche Diagnose eines überstandenen Typhusprozesses bei den Rekonvaleszenten verwertet werden“.

Es ist das unbestreitbare Verdienst der Pfeiffer'schen Schule, zuerst einerseits eine neue Methode, den Typhusbacillus von anderen ähnlichen, namentlich dem Bact. coli, sicher zu unterscheiden, den bisherigen mehr oder weniger unsicheren zugefügt und dann auf die Möglichkeit einer Serumdiagnostik des überstandenen Typhus hingewiesen zu haben.

Nur bot die Methode, da sie auf den lebenden Tierkörper angewiesen war, einige technische Schwierigkeiten. Sie wurde daher ebenfalls von Pfeiffer und Kolle[1]) dahin modifiziert, daß sich die Reaktion auch im Reagensglas anstellen ließ, wo sie sich in einem makroskopisch und mikroskopisch sichtbaren Zusammenballen der Typhusbakterien dokumentierte.

In dieselbe Zeit fallen die nicht minder fundamentalen, denselben Gegenstand betreffenden Untersuchungen von Gruber und seinen Schülern (Durham, Grünbaum u. A.), welchen die Nutzbarmachung des „Agglutinationsphänomens“ für klinische Zwecke und namentlich die diagnostische Brauchbarkeit desselben zur Erkennung eines vorhandenen oder eben überstandenen Typhus zu danken ist. Schon damals erkannte Grünbaum, daß in dieser Beziehung die Verdünnung des Serums von ausschlaggebender Bedeutung ist und gab als Grenze eine 33fache Verdünnung an.

Widal's erste Mitteilung über denselben Gegenstand datiert vom 26. Juni 1896, sie kam den Mitteilungen der Gruber'schen Schule, welche sich auf schon 1894 unternommene Versuche stützten, zeitlich zuvor.

Gruber hatte den diagnostischen Wert in bezug auf die Diagnose einer noch bestehenden Krankheit von vornherein erkannt und daher die Methode für klinische Zwecke ausgebaut. Hierauf ist es zurückzuführen, daß in der Folge das Phänomen kurz Widal'sche Reaktion genannt wurde. Wir halten jedoch in Anerkennung der Gruber'schen Verdienste mit vielen anderen die Bezeichnung der „Gruber-Widal'schen Reaktion“ für gerechter und werden uns auch im folgenden derselben stets bedienen, wo wir nicht einfach von der Agglutinationsprobe oder der Serumreaktion reden.

Widal betonte bereits in seiner ersten Mitteilung, daß die cha-

[1]) Vorversuche mit Choleravibrionenmassen unter Pfeiffer's Leitung Issaeff und Ivanoff.

rakteristische Veränderung der Bazillen im Typhusserum sich um so ausgedehnter gestaltet, je älter die Krankheit ist, er machte also von Anfang an mit Rücksicht auf die Frühdiagnose des Typhus gewisse Einschränkungen.

Bevor wir auf letztere zu sprechen kommen, haben wir indes der Frage näher zu treten, in welcher Weise die nunmehr sich überflutenden Arbeiten über diesen Gegenstand — Bestätigungen und Einschränkungen — in bezug auf die Zuverlässigkeit der Methode überhaupt klärend gewirkt haben. Gab man doch im Beginn der Agglutinationsära sich der Hoffnung hin, jetzt endlich ein untrügliches Krankheitszeichen auch in leichten und abortiven, also bislang klinisch schwer diagnostizierbaren Fällen gefunden zu haben. Es ist nun unmöglich, alle, welche auf diesem Gebiete gearbeitet haben, gebührend zu berücksichtigen (Köhler's Studie über das Agglutinationsphänomen zählt 1901 bereits 614 Arbeiten auf). Von denen, welche als die ersten die Methode nachprüften, nenne ich nur Rendu, Dieulafoy, Catrin, Breuer, Thoinot und Carasse, Lemoine, Achard, Stern, Weinberg, Haedke, C. Fraenkel, E. Fraenkel, Du Mesnil du Rochemont, Jemma, Pick, Craig, Horton-Smith, Courmont, Kolle, Siegert, Scheffer, van Oordt, Uhlenhuth, Ziemke, Zupnik, Ullmann und Woehnert, Lichtheim, Biggs und Park, Gruber, Blumenthal, Kühnau, Hofmann, Widal und Sicard, Fraenkel und Otto, Levy und Gißler, Fontana, v. Leube, Gundi, Nicolle, Barber, Durham, Artand und Baryon, Tarchatti, Biberstein, Kasel und Mann. Köhler, Koelzer, Berliner und Cohn, Marsden neben unzähligen anderen in neuerer und neuester Zeit.

Die Serumprobe hat sich in kurzer Zeit zu einer allgemein anerkannten unentbehrlichen Untersuchungsmethode entwickelt, deren Bedeutung für den klinischen Beweis auch heute noch eine außerordentliche ist. Ihre Beherrschung ist auch für den praktischen Arzt durchaus notwendig und wünschenswert, wenn sie bislang auch wegen einiger technischer Schwierigkeiten in diesem Sinne nicht so allgemein geworden ist, wie sie es verdient. Die Ausführung derselben ist für den Geübten leicht, es ist kaum nötig, alle die zahlreichen Modifikationen, Verbesserungen und Vereinfachungen, welche im Laufe der Jahre bekannt geworden sind, praktisch zu berücksichtigen. Fast jede Klinik hat hier ihre besondere Methode. Wir verfahren seit Jahren in der Weise, daß wir entweder aus dem Ohrläppchen durch Stich mit einer Impflancette, oder durch Punktion einer Armvene ein kleines etwa 1—2 ccm fassendes Reagensröhrchen etwa bis zur Hälfte mit Blut

füllen, dann centrifugieren oder absetzen lassen. Ein Tropfen des klaren, von Blutkörperchen freien Serums wird darauf mit 50 Tropfen einer 8—10 stündigen Typhusbouillonkultur vermischt und eine Platinöse dieses Gemisches sofort im hängenden Tropfen beobachtet. Bei ausgesprochener Reaktion tritt sofortige Häufchenbildung und Lähmung der isolierten Bazillen ein, in zweifelhaften Fällen haben wir die Beobachtung nach 2 Stunden oder einstündigem Verweilen des Präparats im Brütofen abgeschlossen.

War nach Ablauf dieser Zeit noch die Mehrzahl der Bazillen beweglich und nicht agglutiniert, so war das Ergebnis ein negatives, selbst wenn Häufchen von 3—6 Bazillen wahrzunehmen waren.

Die Agglutination muß eben deutlich und in die Augen fallend sein, das Präparat sich scharf von dem Kontrollpräparat mit den lebhaft durchs Gesichtsfeld jagenden Bakterien unterscheiden. Die Beurteilung kleinerer Häufchen kommt nur bei Bestimmung des Grenzwertes der Agglutinationskraft des Serums, d. h. derjenigen Verdünnung desselben, bei welcher noch eben Agglutination zu bemerken ist, in Betracht.

Bei der Bestimmung des Grenzwertes hat sich mir am besten das von Köhler angegebene Verfahren in etwas modifizierter Form bewährt. Man stellt sich von dem Serum Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung von 1 : 10 und 1 : 100 her.

Vermutet man hohe Werte, wird die letztere Verdünnung benutzt, ein Tropfen derselben und 9 Tropfen einer Bouillonkultur liefert das erste Präparat von 1 : 1000, jeder weitere Tropfen des verdünnten Serums zu dieser Mischung stellt die Verdünnungen dar von 1 : 500, 1 : 330, 1 : 250 usw. Namentlich bei der direkten Agglutination im Sinne Stern's handelt es sich oft um diese Werte. Für die Grenzbestimmung der indirekten Agglutination und die schwach wirkenden Sera überhaupt wird mit der Serumverdünnung 1 : 10 in derselben Weise verfahren. Es kommen dann die Verdünnungen zustande 1 : 100, 50, 33, 25 usw.

Das Resultat wird stets mit Angabe der Verdünnung und der Beobachtungszeit notiert. Dieses Verfahren hat sich bei uns durchaus bewährt. Bei negativem Ausfall wird alle paar Tage die Probe wiederholt.

Neuerdings ist ein Verfahren angegeben worden, welches imstande zu sein scheint, die Beobachtungszeit abzukürzen, was ja im Interesse einer schnellen Diagnose nur wünschenswert ist. Asakawa schreibt darüber: „Nachdem man in einem Röhrchen die Bazillenaufschwemmung der gewünschten Serumverdünnung zugesetzt hat, taucht man es in eine Kältemischung von Eis und Salz. Sobald die Flüssigkeit ganz

festgefroren ist, nimmt man das Röhrchen heraus und läßt es langsam auftauen. In diesem Moment sieht man schon deutliche Agglutination, falls sie überhaupt eintritt.“

Die Methode wird von ihrem Entdecker die Gefriermethode genannt und auch für den praktischen Gebrauch empfohlen. Weitere Nachprüfungen in bezug auf letzteren stehen noch aus.

Von der makroskopischen Probe haben wir vollkommen Abstand genommen, wie ja auch Curschmann betont, daß das mikroskopische Verfahren das makroskopische vollkommen verdrängt habe. Die Konzentration läßt sich auf diese Weise genauer bestimmen und die Beobachtung ist eine exaktere.

Eine wichtige Frage ist die nach der Beschaffenheit, d. h. nach dem Alter und der Virulenz der Stammkultur, aus welcher die Bouillonkultur hergestellt wird. A priori war anzunehmen, daß abgeschwächte Kulturen in ihrer Beeinflussung durch das Serum sich anders verhalten würden.

Dagegen sprechen frühere Untersuchungen. Stern, der sich besondere Verdienste um die Aufdeckung der Fehlerquellen und Irrtümer erworben hat und welcher uns noch weiter beschäftigen wird, prüfte als einer der ersten mehrere Kulturen auf ihr verschiedenes Verhalten und fand keine nennenswerten Unterschiede. Ebenso ging es Durham, Foerster u. A.

Von anderer Seite wurde dann schon früh auf eine verschiedene Reaktionsfähigkeit „verwandter“ Bakterienarten aufmerksam gemacht und diese Frage ist gerade in der letzten Zeit lebhaft diskutiert worden. Sie wird uns unten noch beschäftigen.

Praktisch empfiehlt sich auf alle Fälle, namentlich auf Grund der bei der bakteriologischen Diagnose zu berücksichtigenden, von den verschiedenen Nährböden und dem Alter abhängigen Schwankungen der Agglutinierbarkeit, die Stammkultur von Zeit zu Zeit durch eine frische, virulente und möglichst aus dem menschlichen Körper gewonnene zu ersetzen. Dieselbe muß aber erst einige Male umgeimpft sein, ehe sie zur Verwendung gelangt, da sich die Bazillen oft erst von ihrem Verweilen im menschlichen Körper erholen müssen. — Dann ist es wichtig, genau auf das Alter der Bouillonkultur zu achten, da ältere Kulturen absterben und dann leicht spontane Agglutination aufweisen (vgl. Levy und Gißler, Fraenkel u. A.). Als Maximum gilt hier im allgemeinen das Alter von ca. 20 Stunden.

Viele Untersucher benutzen statt der Bouillonkultur eine einfache Aufschwemmung einer Öse Agarkultur in dest. Wasser oder Kochsalzlösung und verdünnen eventuell das Serum entsprechend. Störend wirkt hier aber die Schwierigkeit, wenn das Verfahren auch durch

Fortfall der für die Bouillonkultur notwendigen Zeit kürzer und schneller ist, immer eine gleichmäßige Bazillenverteilung zu bekommen. Und letzterer ist gerade sehr wichtig, da wir es mit einem chemischen Vorgang zu tun, bei dem eine „Übersättigung" auf jeder Seite möglich ist.

Das Serum soll möglichst klar sein, doch stören einige Blutkörperchen im allgemeinen wenig. Eintrocknung beeinflußt die agglutinierende Fähigkeit des Serums nicht. Hierauf stützt sich das Verfahren von Pfuhl, welcher einen Tropfen Blut in einem hohlen Objektträger mit der zehnfachen Menge Wasser vermengte, die Blutkörperchen sich absetzen ließ und das verdünnte Serum mit der gleichen Menge (je eine Platinöse) Bouillonkultur untersuchte. Das Verfahren sollte sich besonders für den Versand des zu untersuchenden Blutes eignen, da der Bluttropfen eintrocknen konnte und dann am Orte der Untersuchung wieder aufgeweicht wurde.

Pick trocknete sogar das Blut auf Papierstreifen und weichte später auf.

So einfach diese Verfahren auch sind, so haben sie doch den großen Nachteil der Ungenauigkeit, da sich auf diese Weise eine exakte Verdünnung, auf welche es jetzt mehr wie je allein ankommt, kaum herstellen läßt.

Während also die Gruber-Widal'sche Probe in Kliniken und Krankenhäusern schon längst als eine den übrigen klinischen, chemischen und mikroskopischen Untersuchungsmethoden an die Seite zu stellende Probe angesehen wird, deren Technik bei einiger Übung sehr leicht ist, hat der Praktiker bislang noch wenig Nutzen davon gehabt, da mit lebenden Typhuskulturen, mit Brütofen und Mikroskop gearbeitet werden mußte. Gerade darin lag die Beschränkung der Brauchbarkeit für die allgemeine Praxis. Es ist daher schon längst versucht worden, diesen störenden Faktor auszuschalten.

Namentlich hat man versucht mit abgetöteten Kulturen zu arbeiten. Es zeigte sich da das interessante Phänomen, daß letztere in gleicher Weise Agglutination aufweisen, wie lebende Kulturen, was zu dem von einigen beobachteten, sich nach der Virulenz richtenden, verschiedenen Verhalten der Agglutinierbarkeit einiger Kulturen im Gegensatz steht. So wandten schon Landsteiner, Widal und Sicard, Foerster u. A. mit Erfolg eine durch Formol abgetötete Bouillonkultur von Typhusbazillen an. Auch Pröscher arbeitete schon mit einer Formalin-Typhusbouillon, die sich im Eisschrank wochenlang gebrauchsfähig hielt. Es war hier der Weg gegeben, die Probe handlicher und für den allgemeinen Gebrauch praktischer zu machen. Es ist das Verdienst von Ficker dies Ziel erreicht zu haben. Derselbe wendet als „Typhus-

diagnostikum" eine durch ein bislang noch nicht bekannt gegebenes Verfahren abgetötete Kultur an. Dieses „Reagens" ist eine leicht getrübte, sterile und haltbare Flüssigkeit. Die Probe wird makroskopisch angestellt und beurteilt. Die positive Reaktion zeigt sich durch Klärung der betr. Röhrchen, die agglutinierten Bazillen senken sich in der sehr praktischen Spitze der kleinen Gläschen zu Boden und bilden dann ein weißes, leicht flockiges Sediment. Der kleine, von der Firma Merck-Darmstadt gelieferte Apparat ist außerordentlich handlich, praktisch und wohlfeil, die Handhabung jedem leicht verständlich.

Wir haben dies Verfahren in Anbetracht der großen Tragweite desselben sofort mit vollwertigen und anderen Seris geprüft, zugleich auch Kontrolluntersuchungen nach den bisherigen Methoden angestellt. Das Resultat ist, daß die Ficker'sche Vereinfachung der Serumprobe gerade für den Gebrauch von seiten des praktischen Arztes durchaus zu empfehlen ist und daher einen großen praktischen Fortschritt bedeutet.

Der Apparat ist nicht nur wohlfeil und arbeitet sicher, das Verfahren hat auch noch weitere Vorzüge. Sehr richtig ist z. B. der Umstand, daß wir es mit einem einheitlichen und gleichmäßigen Präparat zu tun haben. Da es sich um abgetötete Bazillen handelt, erscheinen Schwankungen in der Virulenz und auch wohl in der Agglutinierbarkeit ausgeschlossen. Und gerade diese Schwankungen kommen bei dem bisherigen Verfahren oft sehr störend in Betracht. Dann fehlte es bislang an einem gleichmäßigen Verfahren und einer gleichmäßigen Beurteilung des Resultats, obwohl unter anderen Stern sich schon seit langem bemüht hat, dasselbe anzubahnen. Die mit dem Ficker'schen Verfahren erzielten Resultate werden sich in Zukunft viel einheitlicher beurteilen und exakter verwerten lassen. Schon mit Rücksicht hierauf wäre zu wünschen, daß die Methode an einem möglichst großen Material zur Anwendung käme, daß sie namentlich zu einem Allgemeingut aller Praktiker sich gestalten möge.

Unsere Befunde sind auch durch andere, welche die Methode einer Nachprüfung unterwarfen, bestätigt worden.

So fand Kasarinow bei Vergleich der Ficker'schen Modifikation mit der bisherigen Methode eine vollständige Übereinstimmung bezüglich der Sicherheit und Spezifität beider; er konstatierte nur in vereinzelten Fällen eine Verspätung der Ficker'schen Probe um 24 Stunden, ferner fand er öfters negatives Resultat bei Verdünnungen über 1 : 50. Wir kommen auf letzteren Umstand unten zurück.

Während des Schreibens dieser Zeilen erscheinen unausgesetzt Berichte über Nachprüfungen der Ficker'schen Methode. So gleichen

z. B. auch die von Meyer bekannt gegebenen, außerordentlich günstigen Resultate vollkommen den unserigen. Wir unterschreiben voll und ganz Meyer's Schlußsatz: „Die Anwendung des Typhusdiagnostikum Ficker führt nicht nur zu den gleichen Resultaten wie das ursprüngliche Verfahren, sondern ist diesem aus theoretischen und praktischen Gründen vorzuziehen und kann deshalb Klinikern und Praktikern empfohlen werden."

Ähnliche Berichte liegen vor von: v. Eljasz-Radzikowski, Skutezky, Datta, Ehrsam u. A.

Bei der weiteren Besprechung der Serumprobe sehen wir zunächst von einer Berücksichtigung der theoretischen Seite in Anbetracht der noch schwebenden Kontroversen und des lediglich praktischen Zweckes dieser Ausführungen ab. Wir verweisen auf die Arbeiten von Ehrlich, Morgenroth, Wassermann, Schütze, Gruber, Brieger, Trumpp, Köhler, Jatta und unzähliger Anderer.

Wir interessieren uns in erster Linie für die diagnostische, speziell die frühdiagnostische Brauchbarkeit der Methode. Da entsteht zunächst die Frage: beweist uns die sofortige oder recht bald eintretende Agglutination der Mehrzahl der Bazillen bei einer Verdünnung von 1 : 50 mit voller Sicherheit das Vorhandensein eines Typhus? Wir rechnen zunächst mit dieser Verdünnung, da die Erfahrung gelehrt hat, daß mit schwächeren Verdünnungen erzielte Resultate nicht einwandsfrei zu verwerten sind. Schon verhältnismäßig früh fand man, daß Verdünnungen von 1 : 10—50 nicht sicher für eine Typhusdiagnose genügen, da auch bei anderen Infektionskrankheiten, ja bei ganz schwacher Verdünnung wie 1 : 10 auch beim gesunden Menschen Agglutination eintreten kann (Gruber, Grünbaum, Stern, Breuer, C. Fraenkel, Du Mesnil, Förster, van Oordt, Kühnau, Ziemke, Scheffer, Kasel u. A.). Will man also an eine exakte Prüfung der vorliegenden Ergebnisse herangehen, so muß man zunächst alle Arbeiten mit Verdünnungen unter 1 : 50 ausscheiden. Immerhin handelt es sich aber bei der Agglutination durch gesundes Serum in starker Konzentration um Ausnahmen. Wir haben eine ganze Reihe von Gesunden mit Verdünnungen unter 1 : 5—10 untersucht und nur ganz vereinzelt einmal eine Agglutination beobachtet. Auch Rostoski hat ähnliche Erfahrungen gemacht. Genauere Untersuchungen hierüber liegen von seiten Sklower's vor.

Derselbe untersuchte 100 Nichttyphöse auf Agglutination und fand bei 1 : 10 in 25 % seiner Fälle, bei 1 : 20 in 8 %, 1 : 30 in 2 % und 1 : 40 in 1 % Agglutination. Köhler fand unter 100 ähnlichen Fällen 12 mit positiver Agglutination bei 1 : 20, darunter waren zwei, welche noch bei 1 : 40 und einer, welcher bei 1 : 50 agglutinierte.

Hieraus geht jedenfalls hervor, daß man zunächst an der Verdünnung von 1 : 50 als der niedrigsten Grenze festhalten soll. Nur ausnahmsweise kann man mit geringeren Verdünnungen arbeiten. Dann muß aber der Agglutinationswert fortgesetzt (vor und nach der Krankheit) bestimmt werden. Zunahme desselben während der Krankheit und Abnahme nach Ablauf derselben würde dann auch bei schwächeren Verdünnungen wohl für Typhus sprechen (vgl. Mewius).

Indessen stört hier der Umstand, daß das Serum Typhöser unter Umständen noch längere Zeit nach Ablauf der Krankheit seine agglutinierende Kraft in ungeschwächter Stärke beibehalten kann.

Und damit kommen wir auf eine andere Fehlerquelle, welche die absolute Zuverlässigkeit der Probe mehr oder weniger erschüttert. Es ist in einigen Fällen beobachtet, daß diese Agglutinationskraft jahrelang sich erhalten kann und zwar gilt als Maximum der Zeitraum von 27 Jahren (Stern, C. Fraenkel, Lichtheim, Uhlenhuth, Unverricht, Widal und Sicard, Mauser und Weinberg).

Unverricht fand sogar 5 Jahre nach der Erkrankung noch bei $^2/_3$ seiner Fälle positive Reaktion. Wenn ein derartig häufiges Vorkommen dieser langen Reaktionsdauer auch entschieden selten ist (Browne und Crompton fanden unter 68 Fällen nur 3 mit positiver Reaktion 2, 12 resp. 38 Monate nach der Infektion, alle anderen hatten negative Reaktion), so ist doch die Möglichkeit seines Vorkommens außerordentlich wichtig für die Frage der praktischen Brauchbarkeit der Methode. Erstens lassen sich hierauf zum Teil die bei Gesunden gefundenen positiven Reaktionen zurückführen und dann kann eine auf einen früheren Typhus sich beziehende Reaktion beim gleichzeitigen Vorhandensein einer anderen Infektion leicht zu Fehldiagnosen führen. Auch die sorgfältigste Anamnese kann vor diesen Irrtümern nicht schützen. Läßt sich schon oft ein früher durchgemachter wohlausgebildeter Typhus anamnestisch schwer eruieren, so ist das oft vollkommen unmöglich, wenn derselbe atypisch oder abortiv verlaufen ist. Er kann ja dann noch nicht einmal von dem Patienten selbst beachtet worden sein. Derartige Fälle sind gar nicht so selten; wir lernen immer mehr abnorme Verlaufseigentümlichkeiten der Krankheit kennen, je mehr wir uns in das Studium derselben vertiefen und je besser unser für alle Fälle geeignetes diagnostisches Rüstzeug beschaffen ist. Beispielsweise wurde in hiesiger Klinik vor kurzem eine Frau, welche niemals krank gewesen sein, geschweige denn einen Typhus gehabt haben will, wegen Cholecystitis operiert. Der Inhalt der Gallenblase enthielt bakteriologisch sicher identifizierte Typhusbazillen und das Blut agglutinierte eine gut agglutinierbare Laboratoriumskultur noch bei 1 : 500!

Hier wäre ohne Operation und ohne Serumreaktion die typhöse Infektion vollkommen unerkannt verlaufen und eine später eventuell auftretende fieberhafte Allgemeinerkrankung anderer Ätiologie wäre auf Grund der noch fortdauernden Serumreaktion für einen Typhus gehalten worden. Es ist gar kein Zweifel, daß solche und ähnliche Fälle bei der immer mehr bekannt werdenden Mannigfaltigkeit des Typhusbacillus in bezug auf Lokalisation und Reaktion von seiten des infizierten Organismus noch viel häufiger sind, als es den Anschein hat.

Wir würden dann dahin wieder zurückkommen, in der Agglutinationskraft des Serums eine absolut spezifische Erscheinung zu erblicken.

Allerdings ist mit letzterer Anschauung eine andere Beobachtung noch nicht in Einklang zu bringen, welche sich auf das schon eben berührte Vorkommen positiver Reaktion bei anderen Erkrankungen nichttyphöser Natur bezieht. Das ist die positive Gruber-Widalsche Reaktion beim Ikterus. Dieselbe bildet, da sie eine klinisch sehr häufige Erscheinung ist, schon seit langem den Gegenstand der lebhaftesten Erörterungen (Köhler, Grünbaum, Zupnik, Joachim, Hichens, Langstein und Meerwein, Königstein, Megele, Gilbert und Lippmann u. A.). Es scheint nach den vorliegenden Beobachtungen, denen sich meine eigenen Untersuchungen anreihen, daß eine positive Reaktion mit Vorliebe bei fieberhaftem Ikterus auftritt. Es kämen dann also folgende Affektionen in Betracht: catarrhal. Ikterus Cholangitis supp., Cholecystitis, Cholelithiasis, Leberabsceß, Morbus Weilii und ähnliches.

Nur selten war bei fieberfreiem Ikterus Agglutination vorhanden (Cirrhose, Carcinom usw.), einige Male trat sie aber auch hier noch auf und zwar kurze Zeit vor dem Exitus.

Andrerseits ist die Reaktion trotz Vorhandensein eines fieberhaften Ikterus auch einmal vermißt worden. Das Verhalten scheint hier also auf vorläufig noch unaufgeklärte Weise zu schwanken. Köhler hat sich besondere Verdienste um die Entscheidung dieser Frage erworben. Da von seinen 8 Ikterischen allein 6 erhöhtes Agglutinationsvermögen zeigten, trat er derselben experimentell näher. Er kommt zu dem Ergebnis, daß Überschwemmung des Organismus mit Taurocholsäure künstlich dem Blutserum agglutinierende Eigenschaft verleihen kann. Dabei agglutinierte aber aus einer Gallenblasenfistel stammende reine Galle Typhusbazillen nicht, während ihr Serum den Agglutinationswert von 1 : 100 hatte (Grünbaum).

Nun kommt noch etwas anderes hinzu.

Auffallend ist in erster Linie, daß es sich meistens um fieberhaften Ikterus handelt und zwar sehr oft um Coliinfektionen. Nun

ist bekannt, daß auch das Bacterium coli agglutiniert wird und zwar auch im Typhusserum. Wir haben es dann mit der „Gruppenagglutination“ im Sinne Pfaundler's zu tun, mit der Agglutination nicht einer einzelnen Bazillenart, sondern einer ganzen Gruppe verwandter Bakterien. Der Agglutinationswert sinkt in dem Verhältnis, in dem sich der betreffende Stamm in der Artenreihe vom inokulierten, resp. spontan krankheitserregenden Stamme entfernt (Pfaundler). Auf die Agglutination von Colibazillen im Typhusserum ist namentlich von Stern aufmerksam gemacht worden. Es scheint sich hier um ein sehr häufiges Vorkommnis zu handeln, das ich nach meinen eigenen Beobachtungen durchaus bestätigen kann.

Umgekehrt wird ein Coliserum auch Typhusbazillen agglutinieren und die Gruber-Widal'sche Reaktion wird dann als „Mitagglutination“ positiv. Es handelt sich bei dieser Mitagglutination im allgemeinen aber meist um schwächere Verdünnungen. Doch werden wir noch weiter sehen, daß gerade diese Grenzwerte der Agglutination, wie man die höchsten eine Reaktion eben auslösenden Serumverdünnungen bezeichnet, außerordentlich schwanken. Die Grenzwerte der direkten und der indirekten oder Mitagglutination können sich berühren, ja deren Kurven sich kreuzen.

So wirkten bei Stern 5 Sera von Typhen auf die untersuchten Colibakterien noch stärker ein als auf den Typhusbacillus.

Also auch hier ein Schwanken und unregelmäßiges Verhalten, welches zur Ursache so viele der verschiedensten Faktoren, die wir bislang noch nicht kennen, hat, daß wir uns mit den nackten Tatsachen begnügen müssen. Und diese Tatsachen, was Coliagglutination durch Typhusserum anbelangt, sind durch viele andere Untersuchungen erhärtet (Courmont, Widal, Vedel, Johnston und Mc Taggart, Ziemke, Kühnau, Mills, Cristophers, Biberstein, Rodet u. A.).

Von vielen Seiten ist auch auf die Möglichkeit einer Mischinfektion von Typhus und Coli aufmerksam gemacht worden und auch diese Frage hat schon ihre Literatur für sich (cf. Köhler und Scheffler).

Daß sich eine einheitliche Auffassung überhaupt bislang noch nicht durchgerungen hat, liegt zum größten Teil an den sich oft direkt widersprechenden Befunden. Verschiedenheit der Technik, unzureichende Charakterisierung der verwandten Colistämme, wechselnde Virulenz resp. Agglutinierbarkeit derselben sind in Ermangelung von besseren Gründen hier wohl anzuschuldigen. Es ist ein Verdienst von Köhler und Scheffler, einen energischen Versuch zur Lösung dieses Gordon'schen Knotens unternommen zu haben. Sie kamen zu dem überraschenden Ergebnis, daß Typhusserum aus Typhusstuhl desselben Indi-

viduums gewonnene einwandsfreie Colistämme bald agglutiniert, bald nicht agglutiniert. Wenn unter 27 Colistämmen allein 9 ausgiebige Agglutination (bis 1 : 160) aufwiesen, so ist das sehr bemerkenswert. Außerdem agglutinierte eine große Anzahl Typhusgesunder Colistämme ebenfalls in gleicher Verdünnung, es ist dieser Vorgang also nichts für Typhus Spezifisches.

Man nimmt demnach zurzeit an, daß es sich in den Fällen von positiver Gruber-Widal'scher Reaktion bei Ikterus zunächst um die Wirkung einer Coliinfektion handeln kann, d. h. daß durch die hauptsächlich Coli agglutinierende Wirkung dieses Serums die Typhusbazillen mitagglutiniert werden können.

Daß diese Mitagglutination, wenn auch im umgekehrten Sinne, auch experimentell begründet ist, mag noch nebenbei bemerkt werden. Danach kommt die sekundäre Mischinfektion vom Darm aus, welche wieder in anderen Fällen ebenfalls entschieden eine Rolle spielen kann, nicht in Betracht. Es gelingt nämlich experimentell ohne Beteiligung des Darms (intraperitoneale oder subkutane Injektionen) ein Typhusbazillen agglitunierendes Serum zu erzeugen, welches auch Coli in starken Verdünnungen agglutiniert.

Auch der Paratyphusbacillus wird wohl oft mitwirken und die primäre Infektion abgeben, es ist kein Zweifel, daß solche Fälle mit der Zeit noch bekannt werden (vgl. Sternberg). Jedenfalls empfiehlt es sich, bei jedem Ikterus, dessen Serum agglutiniert, die Agglutinationsgrenzwerte für Typhus, Paratyphus A und B und einige aus dem Darm desselben Patienten gewonnene Colistämme festzustellen.

Dabei ist nun schließlich noch eins zu berücksichtigen. Wir werden später bei der bakteriologischen Frühdiagnose noch sehen, daß die aus dem Körper (Blut und Fäces) gewonnenen Bazillen nicht selten zuerst eine mangelhafte Agglutinierbarkeit aufweisen, welche sich dann nach öfterem Überimpfen wieder herstellt, trotzdem es sich um die spezifischen Krankheitserreger handelt. Hier muß nun in bezug auf den vorliegenden Fall betont werden, daß das auch bei den aus dem Darm gewonnenen Colistämmen eintreten kann, ganz abgesehen von der Schwierigkeit, unter den unzähligen in den Fäces vorkommenden Coliarten gerade die in dem betreffenden Falle spezifischen Krankheitserreger zu finden.

Für dieses eigentümliche Verhalten steht uns nun eine Erklärung zur Verfügung, welche sich den tatsächlichen Verhältnissen ziemlich zu nähern scheint.

Zunächst werden die im Körper kreisenden Bazillen durch die Agglutinine des Blutes erheblich beeinflußt und schließlich abgetötet (cf. Eckardt u. A.).

Wie kommt aber eine ähnliche Beeinflussung der Darmbakterien zustande?

Hier haben Beobachtungen von E. Fraenkel und Otto gezeigt, daß durch Fütterung per os an Hunden Typhusagglutinine im Serum entstehen, daß also eine gesunde Schleimhaut der Bildung derselben aus dem Darm nicht im Wege ist. Nun ist aber ein gleicher Austausch auch im umgekehrten Sinne denkbar, um so mehr, wenn, wie es beim Typhus der Fall ist, die Schleimhaut erkrankt ist.

Indessen harrt diese ganze Frage in Anbetracht der komplizierten Verhältnisse noch ihrer definitiven Entscheidung.

Wir kehren zu der Agglutinationskraft des ikterischen Serums zurück. Hier gelingt es nun mit Hilfe der Coliinfektion keineswegs, alle in Frage kommenden Fälle in befriedigender Weise zu erklären. Wir haben schon oben auf die experimentellen Versuche von Köhler und die von ihm nachgewiesene, in manchen Fällen sich wohl geltend machende Wirkung der Taurocholsäure berührt. Es können nun die Typhusbazillen aber auch noch durch andere chemische Agentien im Sinne der Agglutination beeinflußt werden, so z. B. von der Salizylsäure, Ammoniak, Formaldehyd usw. (Köhler, Bossart und Lambotte u. A.). Auch durch 10 % Lösungen reiner Taurocholsäure werden die Typhusbazillen zeitweise agglutiniert.

Es läßt sich also neben der Coliinfektion ein wohl chemischer Einfluß der in das Blut gelangten Galle auf die Agglutinierfähigkeit des Serums nicht von der Hand weisen.

Schließlich macht es unser oben erwähnter Fall von typhöser Cholecystitis auch wahrscheinlich, daß es sich beim fieberhaften Ikterus mit positiver Agglutination wohl ab und an auch um eine rein typhöse Affektion von abnormer Lokalisation und abnormem Verlauf handelt. Sind ähnliche Beobachtungen doch hinreichend bekannt. Bei Rostoski handelte es sich z. B. um eine akute hämorrhagische Nephritis mit positiver Reaktion, bei welcher erst später durch den Befund von Typhusbazillen im Harn und den klinischen Verlauf die Typhusnatur der Erkrankung klar zutage lag. Auch der Fall von Lommel gehört vielleicht hierher. Ähnliche Beobachtungen liegen von Dieudonné und Röper, Kasel und Mann u. A. vor.

Zum Schluß sei noch der positive Ausfall der Reaktion bei der Weil'schen Krankheit kurz erwähnt.

Der von Weil 1886 in die Pathologie eingeführte und seitdem als Weil'sche Krankheit bekannte Symptomenkomplex von Fieber, Ikterus, Milztumor und Nephritis wurde schon von seinem Entdecker als vielleicht zum Abdominaltyphus gehörig bezeichnet, eine Vermutung, der von anderen Seiten indes vielfach widersprochen wurde. Es ge-

schah das auch schon vor der Serumzeit (cf. Fiedler). Denn der Ikterus gehört anerkanntermaßen zu den seltenen Erscheinungen des Typhus, so daß er von vornherein eher gegen eine derartige Diagnose spricht.

Diese Frage ist durch die Gruber-Widal'sche Reaktion bei dieser Affektion wieder in ein neues Licht gerückt worden. Eckardt sah z. B. in zwei Fällen sogar noch bei 1:1000 Agglutination und folgert direkt daraus, daß es sich bei der Weil'schen Krankheit um eine typhöse Infektion ohne Darmerscheinungen handeln könne. Derartige Infektionen sind ja bekannt genug.

Bei acht anderen ikterischen Kranken fand er stets eine niedrigere Agglutinationsgrenze, wenn letztere auch diejenige des gesunden Serums noch bei weitem übertraf. Allein beweisend erscheinen uns bei der Weil'schen Krankheit lediglich einwandsfreie bakteriologische Blutuntersuchungen. Einige liegen bereits vor. So macht Jäger eine unter den Namen Proteus zusammengefaßte pleomorphe Bakteriengruppe verantwortlich, und Conradi und Vogt fanden ebenfalls im Blut bei der Weil'schen Krankheit den Bac. proteus fluorescens.

Die Bestätigung dieser Befunde bleibt noch abzuwarten. Hierher gehören aber zwei interessante Fälle von otitischer Proteusinfektion, welche Lubowski und Steinberg zu wichtigen experimentellen Untersuchungen veranlaßt haben. In diesen beiden Fällen fand sich eine nennenswerte Erhöhung der betreffenden Seren (1:80). Letztere ließ sich auch bei Tieren durch Injektion von Proteuskulturen experimentell erzielen und, was besonders bemerkenswert ist, ein gleiches Ergebnis hatte auch in einigen Fällen die Injektion von Staphylokokkenkulturen. Letzteres Verhalten bedarf noch weiterer Aufklärung.

Vorläufig muß von uns die Weil'sche Krankheit als eine der Typhus-, Paratyphus- oder Coliinfektion verwandte Affektion angesprochen werden, und auch hier erscheinen Blutserumuntersuchungen nach diesen drei Richtungen hin noch sehr wünschenswert.

Schließlich gehört hierher auch noch der Paratyphus und seine Unterscheidung vom Typhus durch die Serumreaktion. Derselbe wird uns später aber noch besonders beschäftigen.

Wir wenden uns jetzt bei der Prüfung der diagnostischen Brauchbarkeit der Gruber-Widal'schen Reaktion der anderen Frage zu: Beweist ein negativer Ausfall der Probe jedesmal das Fehlen einer typhösen Affektion?

Auch hier lautet leider die Antwort nicht absolut bejahend. Zunächst tritt die Reaktion, was bei der Besprechung der frühdiagnostischen Brauchbarkeit noch ausgeführt werden soll, erst verhältnismäßig

spät auf. Die Agglutinine bilden sich allmählich, ihre Bildung ist von einem Reiz abhängig. Der Ablauf dieser Vorgänge erfordert aber eine gewisse Zeit. Es ist daher zunächst jede Probe bei negativem Ausfall des öfteren zu wiederholen, meist wird sie beim Vorhandensein eines Typhus dann noch positiv. Da letzteres mitunter erst recht spät, ja erst in der Rekonvaleszenz, erfolgen kann, sind nicht alle Fälle von „negativer Reaktion beim Abdominaltyphus" in diesem Sinne zu berücksichtigen. Sieht man hiervon aber ab, so bleiben trotzdem noch Fälle übrig, in denen die Reaktion während des ganzen Verlaufes des klinischen Typhus einschließlich der Rekonvaleszenz dauernd fehlte. Zuverlässige Beobachter haben hierüber berichtet, von denen ich nur Stern, C. Fraenkel, Durham, Kasel und Mann, Köhler, Artand und Baryon, Russel, Lichtheim, Widal, Biberstein, Fischer, Hesse, Oderv Symes, Zupnik, Thompson, Reißner, Hofmann, Jürgens, Stewart, Neufeld u. A. nenne.

Bei einigen wurde die trotz des Fehlens der Serumreaktion gestellte Diagnose Typhus auch durch die Sektion bestätigt, z. B. bei Schuhmacher.

Zahlenmäßig ausgedrückt fehlte die Reaktion z. B.

bei Kühn und Suckstorff	in	5 %,
„ Jez	„	6 %,
„ Gebauer	„	14,1 %,
„ Hofmann	„	7,5 %, und
„ Kreißl wieder	„	5 %

der klinisch sicheren Fälle.

Wir ziehen zunächst aus diesen Beobachtungen den praktischen Schluß, daß wir uns auf die Gruber-Widal'sche Reaktion in bezug auf die Diagnose Abdominaltyphus, d. h. einer durch den Gaffky-Eberth'schen Typhusbacillus hervorgerufenen Krankheit, keineswegs verlassen können. Sie kann fehlen wie jedes andere klinische Symptom, und trotzdem liegt ein sicherer Typhus vor. Im besonderen ist das der Fall bei den leichteren mehr abortiven Fällen, und das ist um so mehr zu bedauern, als gerade diese Formen die größten diagnostischen Schwierigkeiten machen und auch nicht minder infektiös sind. Dazu kommt, daß diese abgekürzten und abgeschwächten Formen jetzt immer häufiger zu werden scheinen.

Der Zeitpunkt, in welchem die Agglutinine sich bilden, scheint trotz allem mit der Schwere der Erkrankung ebenso wie mit der Dauer derselben in einem gewissen Zusammenhang zu stehen, wenn auch

hiervon wieder unzählige Ausnahmen bekannt sind (Zupnik, Widal und Catrin u. A.).

Indes ist hier noch vieles erst in der Entwicklung begriffen. Neuere Arbeiten über den Paratyphus, die Verwandtschaft der Agglutinine des Typhus, Paratyphus und der verschiedenen Coligruppen haben uns ein neues fruchtbares Gebiet erschlossen, auf welchem schon vielfach mit Erfolg weiter gearbeitet worden ist. Ein Teil der Typhusfälle mit negativer Serumreaktion muß nach unseren heutigen Anschauungen wohl als Paratypus angesehen werden, er hätte dann mit Paratyphusbazillen eine positive Serumreaktion ergeben. Beispielsweise beobachtete Kayser zwei Fälle mit negativer Reaktion gegenüber Typhusbazillen (1 : 50) und positiver gegenüber Paratyphusbazillen (1 : 100 und 1 : 200).

Bevor wir diese Frage noch weiter erörtern, wollen wir aber erst noch prüfen, in welcher Weise sich die Gruber-Widal'sche Reaktion für die Frühdiagnose des Abdominaltyphus eignet.

Es ist schon wiederholt hervorgehoben worden, daß wir es mit einem Symptom zu tun haben, welches sich erst allmählich im Laufe der Krankheit entwickelt. Schon Widal wies in seiner ersten Mitteilung darauf hin. Die späteren Untersuchungen haben dies vollauf bestätigt. Wir treffen indes bei letzteren nicht selten ganz enorme Differenzen. Einige erzielten eine positive Reaktion bereits recht früh, dieselben sind aber vereinzelt. So schon am 2. Krankheitstage Johnston und Mc Taggart, C. Fraenkel, am 3. Pick, Köhler, am 4. Weinberg usw. In den folgenden Tagen findet sich dann die Reaktion schon häufiger, so fand sie sich in etwa $^{2}/_{3}$ der Fälle bei Levy, Ullmann und Wöhnert, in der Hälfte der Fälle bei Biggs und Park u. A. m.

Wir sahen die Reaktion meist in der 2. Woche auftreten, nur in seltenen Fällen war eine Überlegenheit derselben über die anderen Symptome in bezug auf die Frühdiagnose zu bemerken, doch war die Reaktion schon in der ersten Woche ausschlaggebend. In ähnlichem Sinne äußert sich Rostoski auf Grund seiner Erfahrungen.

Die Gruber-Widal'sche Reaktion ist daher wohl ein gutes und brauchbares Diagnostikum, sie ist aber kein Frühsymptom.

In anderen Fällen erschien die Reaktion, wie schon erwähnt, erst recht spät, ja oft erst in der Rekonvaleszenz. So sah schon Gruber sie einmal erst am 74. Tage auftreten, Hawkins und Thurston sogar erst am 103. Tage bei einer 114 Tage währenden Fieberdauer, ähnlich ist die Beobachtung von Blumenthal, Stadelmann, Fürbringer u. A. Ein anderes Mal war sie während der Fieberdauer überhaupt nicht vorhanden und trat dann erst in der Rekon-

valeszenz oder bei einem Rezidiv auf (Thoinot und Carasse, Kolle).

Bei dieser Unregelmäßigkeit des Auftretens der Reaktion und ihrer Intensität, d. h. des Grenzwertes der Agglutination ist die Anlegung einer durch tägliche Untersuchungen herzustellenden „Agglutinationskurve", um mit Koelzer zu reden, sehr übersichtlich und instruktiv. Man wird dann bemerken, daß diese Agglutinationskurve weder vom Fieber noch vom Krankheitsverlauf abhängig ist, die turmartige Erhebung fällt das eine Mal in die Akme, das andere Mal in die Entfieberung oder in die Rekonvaleszenz.

Durchschnittsberechnungen, welche indes in Anbetracht dieses unregelmäßigen Verhaltens wenig Wert besitzen, haben für die Zeit der höchsten Erhebung der Kurve die 2. Hälfte der 3. Woche ergeben (Courmont, Jürgens u. A.).

Worauf diese großen Verschiedenheiten beruhen, ist noch nicht ganz aufgeklärt. Zunächst hat es bislang noch an einer einheitlichen Technik gefehlt. Man arbeitete namentlich früher mit ungleichen Verdünnungen, so sind z. B. Arbeiten mit geringeren Verdünnungen als 1 : 50 nach der Ansicht der meisten Autoren, wie schon erwähnt, ziemlich wertlos. Dann ist auf die benutzte Typhuskultur, ihre Virulenz, ihr Alter usw. nicht immer der nötige Wert gelegt worden. Eine Einheitlichkeit, namentlich die Benutzung derselben Typhusstämme in einer Versuchsreihe ist absolut erforderlich. Es ist das Verdienst von Stern und Kühnau, auf diese Bedingungen schon früh aufmerksam gemacht zu haben. Dann herrschen auch darüber Meinungsverschiedenheiten, eine wie lange Beobachtungszeit zur Beurteilung der mikroskopischen Probe erforderlich ist. Einige ziehen eine sofortige Beurteilung des Präparats vor, andere warten bis 8 Stunden. So hatte Zupnik bei einer Beobachtung von 7—8 Stunden keine Fehldiagnose. Wir haben schon oben betont, daß wir eine Beobachtungszeit von 2 Stunden mit anderen für genügend halten und daß unsere Untersuchungen alle unter diesen Bedingungen angestellt worden sind.

Es eröffnet nun das Ficker'sche Diagnostikum die Aussicht auf eine einheitliche Gestaltung der Methode und allein aus diesem Grunde verdient es die weiteste Verbreitung.

Die bisherigen Schwierigkeiten charakterisiert Stern mit den Worten: „Jedenfalls muß man sich darüber klar sein, daß eine quantitative Bestimmung des Agglutinationsvermögens zu verschiedenen Werten führt, je nach den Bedingungen, unter denen die Beobachtung angestellt wird, und daß

daher der „positive Ausfall der Gruber-Widal'schen Reaktion" bei den verschiedensten Autoren je nach der Art ihrer Beobachtung verschiedene Bedeutung hat,[1]) d. h. nicht derselben Grenze des Agglutinationsvermögens entspricht."

Es mag mir gestattet sein, noch mit wenigen Worten auf die Gruppenagglutination und ihre praktischen Konsequenzen zurückzukommen. Auch hier hat Stern bahnbrechend gewirkt. Er nennt die Wirkung des Serums auf die infizierenden Bazillen, welche als allein spezifisch anzusehen ist, die direkte und diejenige auf andere verwandte Bazillen die indirekte Agglutination.

Diese Verhältnisse spielen bei der Entscheidung der Frage, ob Typhus oder Paratyphus vorliegt, die größte Rolle. Sie sollen in Anbetracht ihrer großen Wichtigkeit am Schlusse dieser Abhandlung besonders besprochen werden.

Hier mag genügen, zu betonen, daß die direkte Agglutination durchweg einen höheren Grenzwert besitzt als die indirekte und daß sie hieran erkannt werden kann.

Ein von Stern gegebenes Beispiel mag kurz angeführt werden: In einem Falle agglutinierte das Serum des Kranken echte Typhusbazillen in einer Verdünnung von 1:300 und 1:600; hiernach wäre man also nach der bisherigen Anschauung berechtigt, resp. verpflichtet gewesen, einen Abdominaltyphus zu diagnostizieren und diese Diagnose hätte einwandsfrei dagestanden. Nun konnte aber aus dem Blute des Patienten ein als Paratyphus Typus B exakt zu identifizierender Bacillus gewonnen werden, welcher von demselben Serum in einer Verdünnung von 1:40000 agglutiniert wurde. Folglich handelte es sich um eine paratyphöse Erkrankung.

Ähnliche Beobachtungen, welche noch später berücksichtigt werden sollen, sind von zahlreichen anderen Forschern mitgeteilt worden.

Wir ziehen aus ihnen folgenden praktischen Schluß: In erster Linie genügt die bisher übliche und auch oben vielfach angegebene Verdünnung von 1:50—100 keineswegs zu einer einwandsfreien Diagnose einer von dem Eberth'schen Bacillus hervorgerufenen Erkrankung. Sie läßt den Fall nur als „typhusverdächtig", den Krankheitserreger als der Gruppe des Typhusbazillus angehörig erscheinen. Sie genügt wohl für den praktischen Gebrauch, die Typhusuntersuchungskommission zu Trier hielt daher auch eine einmalige positive Reaktion bei 1:100 vom praktischen Standpunkt für diagnostisch beweisend (Jürgens).

Will man aber genau arbeiten zwecks Erkennung der spezifischen

---

[1]) Die gesperrt gedruckten Worte wie im Original.

bakteriologischen Ätiologie, so muß man bedeutend höhere Grenzen annehmen und selbst dann kann es sich bei positivem Ausfall immer noch um eine indirekte Agglutination handeln. Man geht also am sichersten, wenn man in jedem Fall den Grenzwert des Agglutinationsvermögens des Serums austitriert und falls Typhusbazillen bei klinisch verdächtigem Krankheitsbild nicht agglutiniert werden sollten, den Grenzwert des Serums gegenüber Paratyphusbazillen Typus A und B feststellt. Nur auf diese Weise wird man den streng wissenschaftlichen Forderungen gerecht werden können.

Es fragt sich, ob dieser Standpunkt auch für die Praxis gerechtfertigt ist. Für letztere ist das Verfahren in dieser Modifikation noch viel umständlicher und zeitraubender, selbst auch dann, wenn zu dem „Typhusdiagnostikum Ficker“ noch ein ebenso praktisches Paratyphusdiagnostikum hinzukommen sollte.

Für die Praxis wird es namentlich in bezug auf die Behandlung und Hygiene vorläufig gleich sein, ob wir es nach dem Agglutinationsphänomen mit einem echten Typhus oder mit einem Paratyphus oder dgl. zu tun haben. Auf alle Fälle wird der Kranke als echter Typhus betrachtet und behandelt werden müssen, wie wir bislang ja auch mit den sog. typhusverdächtigen, abortiven oder typhoiden Fällen verfahren haben. Es liegen hier genau dieselben Verhältnisse vor, wie wir sie bei der bakteriologischen Frühdiagnose antreffen werden.

Wir kommen somit dahin wieder zurück, daß in praktischer Hinsicht eine Serumverdünnung von 1 : 50—100 genügt. In jedem Fall von positiver Reaktion bei dieser Konzentration sind wir berechtigt, vorausgesetzt, daß es sich nicht um ein ikterisches Serum handelt, und daß keine typhöse Infektion voraufgegangen ist, ohne Rücksicht darauf, ob die Agglutination direkt oder indirekt ist, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Diagnose „typhöse Erkrankung“ zu stellen. Bleibt die Reaktion bei verdächtigem, klinischem Krankheitsbild aus, so ist es noch erforderlich, die Agglutinationskraft des Serums in gleicher Konzentration auf die Paratyphusbazillen zu prüfen, wie schon oben hervorgehoben wurde, d. h. die sog. „erweiterte Gruber-Widalsche Probe“ anzustellen.

Die Anstellung dieser beiden Proben bei den genannten Verdünnungen hat nun auch für den vielbeschäftigten Praktiker keine großen Schwierigkeiten mehr, vorausgesetzt, daß er sich des Ficker-

schen Typhusdiagnostikums und des noch herzustellenden Paratyphusdiagnostikums (Typus A und B) bedient.

Er braucht dann, was noch einmal hervorgehoben werden soll, weder mit virulenten Kulturen zu arbeiten, noch ist er von dem Besitze eines Brütofens oder Mikroskops abhängig. Es steht ihm dafür ein gleichmäßiges Präparat zur Verfügung, das auch eine einheitliche Beurteilung der erzielten Resultate gestattet. Schließlich würde dann auch das Verschicken des verdächtigen Blutes an die Untersuchungsstellen zwecks Feststellung der Diagnose fortfallen, wodurch viel Zeit gespart wird, ganz abgesehen von dem Umstande, daß durch längeres Aufbewahren die Agglutinationskraft des Serums stetig abnimmt (Puppel u. A.). Aus allen diesen Gründen sei das Verfahren nochmals angelegentlichst empfohlen.

Zum Schluß dieser Besprechung sei es mir gestattet, noch einmal zu rekapitulieren, daß die Gruber-Widal'sche Serumreaktion in bezug auf ihre diagnostische Wertigkeit den übrigen Typhussymptomen, welche ja alle einmal fehlen können, an die Seite zu setzen ist, daß sie dagegen zur Stellung der Frühdiagnose nur von untergeordneter Bedeutung ist. —

In der jüngsten Zeit ist von Stern und Korte ein Verfahren angegeben worden, die bakteriziden Kräfte des Typhusserums zur Diagnose nutzbar zu machen. Es sei hier nur in Ermangelung eigener Erfahrungen und weiterer Bestätigungen von anderen Seiten referierend erwähnt, daß die verdienstvollen Autoren angeben, diese „bakterizide Reaktion“ noch in den Fällen beobachtet zu haben, wo die Agglutinationskraft versagt. Sie erwies sich durchweg stärker als die agglutinierende Wirkung. —

In der hämatologischen Diagnostik hat man auch versucht, vermittels der Gefrierpunktsbestimmung des Blutes einen Schritt weiter zu kommen.

Waldvogel hat als einer der ersten derartige Untersuchungen angestellt und glaubte greifbare, diagnostisch vielleicht verwertbare Unterschiede gefunden zu haben. Während die Gefrierpunktserniedrigung des normalen Blutes 0,56 als einen konstanten Wert aufweist, fand er bei Typhus $\Delta = -1,0$ bis $-1,68^{0}$. Wenn schon diese Werte sich besonders in der Rekonvaleszenz fanden, also für die Frühdiagnose von vornherein nicht in Betracht kamen, so haben auch weitere Untersuchungen (Rumpel u. A.) das Vorhandensein normaler Werte beim Typhus festgestellt. Es scheint hier bei Infektionen überhaupt ein gewisses regelloses Schwanken der osmotischen Verhältnisse des Blutes vorhanden zu sein. Neben normalen Werten fand ich oft eine Erhöhung der Blutkonzentration bis — 0,913, letzteres z. B. bei einem

besonders schweren Typhus. Ein gleiches Verhalten fand ich aber auch bei Pneumonie und anderen Infektionen.

Irgendwelche diagnostische Schlüsse läßt also die Bestimmung der Blutkonzentration nicht zu. —

Das letzte hämatologische Symptom, welches von uns auf seine Verwertbarkeit für die Typhusdiagnose speziell die Frühdiagnose geprüft werden soll, ist ebenfalls erst ein Kind der Neuzeit. Es ist das charakteristische Verhalten der Leukocyten, die Hypoleukocytose oder Leukopenie. Auch hier seien mir zuvor einige kurze geschichtliche Angaben gestattet. Die Geschichte gibt ein interessantes Beispiel, wie blind und ohne Kritik sich oft der Autoritätenglaube äußert. Verging doch erst eine lange Zeit, bis jemand es wagte an dem von Virchow aufgestellten Dogma — alle mit einer Reizung der drüsigen Organe einhergehende Krankheiten, ganz besonders des Abdominaltyphus, gehen mit einer Hyperleukocytose einher — zu rütteln. Erst 1893 machte Haller darauf aufmerksam, daß eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen beim Typhus nicht die Regel sei, und Tumas sprach dann einige Jahre später schon von einer Verminderung derselben.

Es folgten dann Bestätigungen dieses Verhaltens von Hayem, Rieder, Türk, Grawitz, Limbeck, Pick, Pel, Koblanck, Kölner, Klein, Blum, Naegeli u. A. Namentlich hat sich Naegeli besondere Verdienste um die Erforschung dieses Phänomens erworben.

Es steht hiernach nunmehr folgendes fest: Es handelt sich bei der Leukopenie um eine nahezu spezifische, nur einer ganz geringen Anzahl von Infektionen, von denen der Abdominaltyphus an erster Stelle steht, eigene Blutveränderung in dem Sinne, daß statt der sonst zu beobachtenden Hyperleukocytose (Pneumonie, Scharlach und andere Affektionen), keine Vermehrung, meistens sogar eine Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen eintritt.

Speziell ist der Vorgang etwa der: nach geringen Schwankungen in den ersten Tagen der Krankheit, welche indes noch nicht genügend Beobachtungen geliefert haben, in Gestalt einer zeitweise auftretenden neutrophilen Leukocytose stellt sich recht bald eine Verminderung sowohl der Neutrophilen als auch der Lymphocyten ein und diese „Leukopenie“ ist dann diagnostisch von der größten Bedeutung. Wir werden nachher sehen, wie früh sie in der Regel in die Erscheinung tritt. Während der Continua vermindern sich die Neutrophilen und Lymphocyten noch weiter, bis die letzteren dann wieder anfangen, zahlreicher zu werden. Diese Vermehrung der Lymphocyten nimmt dann während der Lysis noch mehr zu, während die Neutrophilen noch weiter

sinken. Hier trennen sich also beide Kurven weit voneinander. Erst in der Rekonvaleszenz erlangen die Neutrophilen wieder normale Werte. In diesem Stadium erscheint auch wieder die Eosinophilie, welche nach einigen in den ersten 3 Stadien ganz verschwunden war, nach anderen Beobachtuugen nur im 2. und 3. Stadium fehlte.

Für uns kommt also besonders in Betracht die poly- und mononukleäre Hypoleukocytose des ersten, und die mononukleäre Hypoleukocytose der beiden weiteren Krankheitsstadien.

Die in diesen Stadien zumeist gefundenen absoluten Werte, welche für die Praxis ja vornehmlich von Bedeutung sind, schwanken zwischen 2000 und 6000. Doch haben wir, namentlich bei Kindern auch mehrfach den Wert von 1000 gefuuden. —

Es sind aber nicht allein die Leukocyten, welche beim Typhus logisch beeinflußt werden. Die Blutveränderung ist eine viel allgemeinere. Sorgfältige Uutersuchungen über diese typhöse Alteration des Gesamtblutes haben ergeben, daß sich auch die Menge der roten Blutkörperchen während der Krankheit langsam, aber stetig vermindert — nach William Sidney Thayer beträgt diese Verminderung im Mittel etwa eine Million, — und daß ebenso langsam in der Rekonvaleszenz, oft sogar recht spät, sich der Status quo ante wieder einstellt (Leichtenstern, Curschmann, Tumas, Halla, Kölner u. A.). Naturgemäß ist aber diese Erscheinung im diagnostischen Sinne weniger brauchbar. Sie findet sich in gleicher Weise auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten. Dabei ist zu bemerken, daß dies Verhalten beim Typhus keineswegs die Regel ist, so macht z. B. nach neueren sorgfältigen Untersuchungen von Frank Spooner Churchill der kindliche Typhus hiervon eine gewichtige Ausnahme.

Dagegen ist die Leukocytenveränderung derartig pathognostisch, daß sie noch eine viel größere Würdigung verdient, als sie bislang erfahren hat.

Wir haben in den letzten Jahren an der Rostocker medizinischen Klinik bei jedem Typhusfall auf dieses Phänomen geachtet und, da der Typhus in den Mecklenburgischen Landen ein regelmäßiger Herbstgast ist, einige Erfahrungen machen können. Danach müssen wir der Leukopenie, wie früher unsererseits schon öfters hervorgehoben wurde, einen sehr hohen diagnostischen Wert zuerkenneu. Es ist ein nicht selten allein, d. h. ohne Zuhilfenahme der übrigen Krankheitszeichen, entscheidendes Symptom, auf welches man sich abgesehen von einigen wenigen Einschränkungen wohl verlassen kann. Die Methode — die Blutkörperchenzählung — ist dabei an Einfachheit und Schnelligkeit den bisher besprochenen weit überlegen.

Auch für die Frühdiagnose hat das, wie unten noch ausgeführt werden wird, seine Gültigkeit.

Was die Einschränkungen anbelangt, so muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß es auch hier Fälle von echtem, ohne Komplikationen einhergehendem Abdominaltyphus gibt, welche eine Leukopenie vermissen lassen, welche eher eine leichte Vermehrung der Leukocyten aufweisen. Wir haben ihre Häufigkeit auf etwa 8 $^0/_0$ berechnet. Worauf dieses Verhalten beruht, ist nicht recht ersichtlich.

Schwere der Infektion scheint nur eine geringe Rolle zu spielen, wenn auch besonders schwere Typhen nicht selten eine besonders hochgradige Leukopenie (bis 1000) aufwiesen. Leichtere Fälle, ja abortive Erkrankungen hatten dafür aber auch meistens eine ausgesprochene Verringerung der Leukocyten. Man kann einerseits das Phänomen als eine Reaktion des Organismus auf das Typhustoxin im Sinne einer negativen Chemotaxis auffassen, andrerseits muß man aber auch bei besonders schweren Infektionen an ein völliges Darniederliegen der Funktion, an eine Insuffizienz der blutbereitenden Organe denken und wir haben dann ein Analogon an den schweren „foudroyanten" Fällen von Sepsis und anderen Infektionen.

Auf eine weitere Besprechung der in größerer Zahl vorliegenden Versuche einer theoretischen Erklärung des Phänomens kann ich mich nicht einlassen. Auch die experimentellen Versuche, hier Klärung zu schaffen, sind nicht als völlig einwandsfrei anzusehen (cf. Bohland u. A.).

Wir wenden uns daher wieder der praktischen Seite des Symptoms zu, speziell der Frage: bei welchen anderen Infektionen finden wir unter Umständen eine ähnliche Leukocytenverringerung?

Hier ist eben schon die Sepsis erwähnt worden. Sie führt allerdings meist nur in schwer verlaufenden Fällen ebenfalls zur Leukopenie und in diesem Sinne kann man dann wohl eine hochgradige Verringerung als ein prognostisch ungünstiges Zeichen ansehen. So beobachtete ich z. B. einen letal endenden Fall von Pyocyaneussepsis, welcher die erstaunliche Leukopenie von etwa 200 aufwies! Ähnlich ist der Fall von Staphylokokkensepsis, den Nieder beschrieben hat, hier war sogar noch ein ausgesprochen typhöses Krankheitsbild vorhanden. Nachprüfungen des Curschmann'schen Phänomens der Hyperleukocytose (20 000) bei eitriger Appendicitis haben eine Fülle von ähnlichen Beobachtungen ergeben, welche nicht einzeln berücksichtigt werden können. Indessen muß man hier doch auch mit dieser sog. septischen Leukopenie vorsichtig sein und immer wieder an die Neigung des Typhus zu abnormen Verlaufseigentümlichkeiten denken. Oft steckt auch hinter einer anscheinend septischen Leukopenie noch ein Typhus. Bei einer Krankenschwester, welche von vornherein das

Bild einer schweren Sepsis resp. Septikopyämie (Schüttelfröste, Erbrechen, unregelmäßiges Fieber) bot, glaubten wir es mit einer septischen Leukopenie zu tun zu haben, bis es uns gelang, mit Hilfe des Conradi und v. Drigalski'schen Verfahrens Typhusbazillen im Stuhl zu finden, positive Gruber-Widal'sche Reaktion (Grenzwert 1 : 400) auftrat und eine deutliche Roseola erschien. Hier bewährte sich also mehr die bakteriologische Untersuchung und die Serumreaktion.

Unter Umständen kann in derartig zweifelhaften Fällen aber auch noch die Feststellung der Art der Leukocytose zum Ziele führen.

Denn nach neueren Untersuchungen namentlich französischer Forscher spricht polynukleäre Hypoleukocytose für Sepsis, während die Hypoleukocytose bei Typhus, wie wir oben schon gesehen haben, meist eine mononukleäre zu sein pflegt (cf. Besançon und Labbé).

Eine weitere differentialdiagnostische Schwierigkeit macht die Unterscheidung von Typhus und Miliartuberkulose durch den Blutbefund. — Denn auch die Miliartuberkulose pflegt nach Analogie der schweren Allgemeininfektionen eine Leukopenie hervorzurufen. Wir haben es hier mit einem besonders gewichtigen klinischen resp. diagnostischen Konkurrenten zu tun. Leukopenie, Diazoreaktion, roseolaartiges Exanthem, Fieber, Benommenheit, alles das pflegt sehr häufig auch bei der Miliartuberkulose aufzutreten und verleitet dann nur zu leicht zur Typhusdiagnose. Derartige Fehldiagnosen sind auch uns mehrfach passiert, sie haben auch schon frühere Beobachter zu einem Warnungsruf veranlaßt (Türk u. A.). Auch Rohde macht neuerdings noch einmal hierauf aufmerksam. Die relative Leukocytenzahl ist dagegen bei beiden Affektionen meist eine andere und gestattet daher unter Umständen noch einen differentialdiagnostischen Schluß. Während z. B. beim Typhus die Lymphocyten vermehrt sind und die polynukleären Zellen nur 50—60 % ausmachen, fand Cabot bei Miliartuberkulose 91,64 % polynukleäre Leukocyten.

In den meisten derartigen Fällen müssen wir uns an die Gruber-Widal'sche Reaktion und die bakteriologischen Untersuchungsmethoden halten, beide werden hier den diagnostischen Ausschlag geben.

Auf eine Miliartuberkulose weist außerdem nicht selten die Anamnese hin, ferner das Vorhandensein eines nachweisbaren tuberkulösen Herdes, die mehr oder weniger katarrhalischen Erscheinungen der Lunge und ähnliches. Das Auffinden von Chorioidealtuberkeln entscheidet natürlich die Diagnose sofort.

Dann können in vereinzelten Fällen differentialdiagnostisch noch die Masern in Betracht kommen. Schon Rieder, Türk, Gra-

witz u. A. haben hervorgehoben, daß sich bei Masern oft subnormale Leukocytenwerte im Gegensatz zum Scharlach beobachten lassen und daß darum das Blutbild dem des Typhus gleichen kann. Neuere Untersuchungen von Reckzeh, Henry A. Higley u. A. haben dies bestätigt. Hier entscheidet naturgemäß vor allem die klinische Beobachtung.

Ähnlich ist es mit der Differentialdiagnose Typhus oder Influenza auf Grund des Blutbefundes, auch hier können unter Umständen Schwierigkeiten entstehen. Doch sind solche Fälle immerhin vereinzelt.

Von den meist fieberfrei verlaufenden Affektionen, bei denen eine Hypoleukocytose vorkommt, wie Anaemien der verschiedensten Art, Pseudoleukämie, Morbus Banti, Inanitionszustände u. dgl. sehe ich ab.

Auch bei Keuchhusten finden sich oft normale und subnormale Leukocytenzahlen, daneben fanden wir aber häufig im Gegensatz zum Verhalten beim Typhus eine sehr starke Eosinophilie.

Viel leichter kann schon eine Verwechslung des Abdominaltyphus mit Malaria vorkommen, wenigstens sind die über diesen Punkt vorliegenden Beobachtungen zahlreicher vertreten. Zu den dem Typhusbild ähnelnden schweren Störungen des Allgemeinbefindens kann bei Malaria ein verdächtiger Fieberverlauf hinzukommen, der unter Umständen beispielsweise dem typhösen Stadium der steilen Kurven gleicht, dazu tritt sehr häufig eine echte Leukopenie auf. Werte unter 2000 sind bei Malaria oft beobachtet worden.

In solchen Fällen wird, abgesehen von dem Nachweis des Krankheitserregers, der Typhusbazillen und der Plasmodien, nichts anderes übrig bleiben, als die Art der Hypoleukocytose festzustellen. Oft gelingt es dann eine Entscheidung herbeizuführen, denn für Typhus spricht die relative Vermehrung der Lymphozyten (bis 40 %) bei Verringerung der Gesamtzahl, während bei Malaria mehr die anderen Zellen prävalieren, auch Myelocyten nicht selten sind (1—5 %) (Rogers).

Genauere Zahlen gibt Higley an, welche auch einen praktischen Wert für uns beanspruchen, da sie sich auf Krankheitsbilder im Frühstadium, d. h. in der ersten Woche beziehen.

Seine Durchschnittszahl für die erste Typhuswoche sind:

Kleine Lymphocyten	17,8 %
Große „	21,1 „
Polynukleäre	59,4 „
Eosinophile	1,7 „

Bei Malaria fand sich dagegen in einem seiner 17 untersuchten Fälle bei einer Gesamtzahl von 7000:

Kleine Lymphocyten	6,2 %
Große „	9,2 „
Polynukleäre	84,4 „
Eosinophile	0,0 „
Basophile	0,2 „

Der Unterschied ist hieraus leicht ersichtlich, er entspricht den oben gemachten Angaben. Allerdings ist er nicht immer so augenfällig, da die mannigfachsten Schwankungen vorzukommen pflegen, absichtlich sind von uns einige besonders charakteristische Beispiele ausgewählt. Es muß ausdrücklich betont werden, daß nicht selten der Blutbefund auch bei genauer Feststellung der einzelnen Leukocytenarten für die Diagnose Typhus oder Malaria nicht verwertet werden kann und daß wir dann auf die übrigen Symptome und Untersuchungsmethoden, welche später von uns noch berücksichtigt werden sollen, angewiesen sind.

Wir sehen, daß die Leukocytenverringerungen, vor allem die niedrigen absoluten Werte, keineswegs für Abdominaltyphus pathognostisch sind. Es bietet eben der Abdominaltyphus wohl eine Fülle von interessanten und in der Gesamtheit die Diagnose sichernden Erscheinungen, er besitzt aber kein einziges Symptom, welches allein für sich entscheidend wäre, als eine ausschließlich dem Typhus eigene Erscheinung. Alle können einmal fehlen und, was noch wichtiger ist, auch einmal bei anderen Krankheiten auftreten. Die Summe aller zur Beobachtung gelangender Zeichen, oft auch schon einige wenige zusammen, setzen uns aber in die Lage, mit voller Sicherheit in der Regel die Krankheit zu erkennen und das ist um so bemerkenswerter, als uns eine direkte Erkennung des Krankheitssitzes, der Darmveränderungen, versagt ist. Wie selten bei einer anderen inneren Erkrankung finden sich beim Typhus Reaktionen mehr allgemeiner Natur, die mit großer Regelmäßigkeit aufzutreten pflegen, und hier steht die Leukopenie entschieden obenan.

Sie wird, wie oben schon hervorgehoben wurde, in einer kleinen Anzahl von Fällen vermißt und man hat das verschieden gedeutet. Es kommt hier vor allem in Betracht, daß die Leukocytenbewegungen durch die verschiedensten Faktoren zu beeinflussen sind. Nahezu alle beim Typhus zur Beobachtung kommenden Komplikationen sind imstande, die Leukocytenzahl in die Höhe zu treiben und die relative Lymphocytose bei niedriger Gesamtzahl in eine polynukleäre Hyperleukocytose zu verwandeln. So wirken z. B. schwere Bronchitis, Pneu-

monie, Abscedierungen, Pleuritis usw., ja selbst eine Otitis kann das diagnostische Blutbild trüben. Hiermit haben wir also die zweite Einschränkung, welche bei der Wertschätzung des interessanten Phänomens zu machen ist.

Auch eine Darmblutung kann das hämatologische Bild verändern, indem sie eine posthämorrhagische Hyperleukocytose hervorruft. Daß außerdem von der Verdauungsleukocytose, ferner der nach kalten Bädern und Medikamenten (Salicyl usw.) einsetzenden Leukocytose abgesehen werden muß, braucht kaum noch besonders erwähnt zu werden. Vielleicht hängen aber mit der Vernachlässigung aller dieser störenden Faktoren die ablehnenden Berichte einiger Forscher zusammen.

Die Untersuchung geschehe daher stets vor den Mahlzeiten, dem Bade und dem Einnehmen der Medikamente.

Fehlt also die Leukopenie einmal bei einem Typhus, so hat man auf Komplikationen zu fahnden, und, falls der Typhus durch andere Symptome als solcher gesichert ist, auch bei negativem Ausfall der Untersuchung au dem Verdacht einer positiv chemotaktisch wirkenden Störung festzuhalten. Derartige nicht nachweisbare, nur die Blutzusammensetzung beeinflussende Komplikationen sind z. B. versteckte Eiterungen, Drüsenabscedierungen, Mischinfektionen vom Darm aus, centrale pneumonische Herde u. dgl. mehr. Auch eine Otitis media kann bei somnolenten Kranken leicht übersehen werden. Es ist also unter Umständen die Leukocytenzahl beim Typhus im doppelten Sinne zu verwerten.

Rohde benutzte mit Erfolg die Leukocytose, um unkomplizierten Typhus von centraler Pneumonie zu unterscheiden, denn bei jeder echten croupösen Pneumonie ist die Leukocytenzahl sehr hoch.

Wie sich die durch Typhusbazillen verursachten Pneumonien in dieser Beziehung verhalten, ist noch nicht sicher einwandsfrei gestellt. In dem von Dieudonné mitgeteilten Fall fanden sich Typhusbazillen im Sputum und positive Gruber-Widal'sche Reaktion, der Blutbefund ist daselbst nicht besonders erwähnt.

Der prognostische Wert der typhösen Leukopenie ist im allgemeinen gering, wir sahen bei letal verlaufenden und bei anderen sich günstiger gestaltenden Formen gleich niedrige Zahlen. Dagegen wurde schon oben betont, daß eine geringe Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung wohl zu bestehen scheint. Wenigstens sahen wir bei sehr schweren Infektionen oft eine sehr hochgradige und namentlich längere Zeit als gewöhnlich persistierende Hypoleukocytose und Verschlimmerungen drückten die Leukocytenzahl von neuem herab. Diese Beobachtungen decken sich mit denjenigen von Rieder und Curschmann, welche ebenfalls das Zusammentreffen der Abnahme

der Leukocytose mit der Verschlimmerung der Krankheit hervorheben.

Da der allgemein diagnostische Wert der Leukocytenzählung beim Abdominaltyphus noch nicht allgemein anerkannt ist, vielmehr von einigen Seiten direkt angezweifelt wird, möge es mir gestattet sein, noch einige unsere Beobachtungen bestätigende Angaben aus der Literatur anzuführen.

So kommt Ziemke auf Grund seiner Untersuchungen über die Serumreaktion zu der Überzeugung, daß letztere vor der Hypoleukocytose keinen Vorzug besitze.

Bäumler nennt die Leukopenie eine auf der Höhe der Krankheit konstante Erscheinung. In einem von ihm beobachteten Fall von Lymphdrüsentuberkulose war sie indes auch vorhanden, was differentialdiagnostisch Schwierigkeiten machte.

Weitere Bestätigungen des diagnostischen Wertes der typhösen Leukopenie liegen vor von Germani, Becker, Courmont und Barbaroux, Josné u. A.[1])

Winter fand bei Typhus die Leukocyten so regelmäßig vermindert, daß er glaubt, allein hieraus die Diagnose stellen zu können und Hirschfeld nennt den Typhus diejenige Infektionskrankheit, bei welcher man aus dem Ausfall der Leukocytenzählung die sichersten diagnostischen Schlußfolgerungen ziehen kann: „Das Verhalten des Blutes ist ein außerordentlich typisches und wenn keine besonderen Komplikationen vorliegen, fast niemals fehlendes Symptom."

Auch Rumpf kann diese Angaben für den größten Teil des Typhusverlaufs bestätigen und zu demselben Resultat kommt Thayer auf Grund einer größeren Beobachtungsreihe. Ich führe von ausländischen Autoren dann noch Ouskow und Ewing an.

Was nun die Frage der Brauchbarkeit des Symptoms zur Frühdiagnose anbelangt, so haben sich auch hier die Anschauungen in letzter Zeit etwas geändert und zwar zugunsten des Phänomens.

Curschmann vermutet, daß die irrtümliche Annahme von Virchow bezüglich einer Vermehrung der Leukocyten vielleicht auf Untersuchungen im Initialstadium zu beziehen sei und beruft sich dabei auf die Angaben französischer Forscher, welche in der ersten Woche eine Steigerung der weißen Blutkörperchen beobachteten (Bonne). Weitere genaue und namentlich frühzeitig vorgenommene

---

[1]) Anm. b. d. Korrektur: Eine wertvolle Arbeit ist in der neuesten Zeit von Kast und Gütig über die Hypoleukocytose beim Abdominaltyphus und anderen Erkrankungen veröffentlicht worden. Die Verfasser kommen zu ähnlichen Ergebnissen: „Zahlen über 12000 zu Beginn der Erkrankung (ohne vorhergegangene Blutung!) lassen u. E. Typhus mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen."

Untersuchungen haben uns aber jetzt eines Besseren belehrt. Wir fanden fast bei sämtlichen Kranken, welche in der ersten Woche untersucht werden konnten, bereits eine ausgeprägte Leukopenie und waren nicht selten in der Lage, schon zu dieser Zeit vermittels der einfachen, höchstens 10 Minuten in Anspruch nehmenden Untersuchungsmethode der Leukocytenzählung die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Typhus zu stellen. Beispielsweise war es einmal möglich, durch die Leukopenie von 3660 am 4. Krankheitstage einen Typhus mit Sicherheit zu erkennen, ferner wies ein mit allgemeiner Mattigkeit und Fieber erkrankter Wärter der Typhusstation bereits am 2. Krankheitstage, an welchem von den anderen Symptomen noch keins zu sehen war, eine Hypoleukocytose von ca. 2500 auf, welche mit absoluter Sicherheit auf einen Typhus hinwies, der sich dann auch bald als solcher herausstellte.

Das ist einer von den seltenen Fällen, in denen schon eine frühzeitige Beobachtung infolge der Hospitalerkrankung möglich war, meistens gelangen die Kranken ja erst später in die klinische oder Krankenhausbeobachtung. Die meisten Forscher sind daher selten in der Lage, in einem so frühen Krankheitsstadium untersuchen zu können, und so ist es z. B. auch Kölner gegangen.

Sehr wichtig sind daher die Beobachtungen von Higley,[1]) welche etwas eingehender berücksichtigt werden müssen. Dieselben betreffen 17 Fälle, welche in der ersten Woche, einige sogar schon in den ersten Tagen, genau untersucht werden konnten.

In sämtlichen Fällen war die Leukopenie das erste charakteristische Zeichen der Erkrankung und allen anderen weit voraus. Einige Beispiele mögen das illustrieren:

Fall I. Schon am 3. Krankheitstag war eine Leukopenie von 5250 vorhanden, während die Roseola erst am 8. Tage erschien und Gruber-Widal erst am 9. Tag positiv wurde.

Fall III. Am 4. Tag Leukocytose von 5200 (Lymphocyten 33,7 %, polynukleäre Zellen 65,2 %, eosinophile 1,0 %), Roseola erst am 9. Tage und Gruber-Widal sogar erst am 14. Tag.

Fall IV. Am 4. Tage Leukocytose von 6100 (Lymphocyten 37,3 %, polynukleäre 59,9 %, eosinophile 2,8 %), Roseola erst am 8. und Milztumor erst am 12. Tag.

Hieraus geht hervor, daß wir es mit einem ausgesprochenen Frühsymptom zu tun haben, welches allen anderen Symptomen überlegen ist.

[1]) Differential leucocyte count in the early days of typhoid fever. Proceedings of the New York, Patholog. Society. April 1903.

Es seien schließlich als weitere Gewährsmänner hierfür noch genannt: Franke, Gmeiner und Foerster.

Foerster machte seine Beobachtungen an Kindern, die infolge des akuteren Beginns des Typhus meist schon etwas eher ins Krankenhaus kommen; auch er fand häufig schon Mitte der ersten Woche deutliche Verminderung, also zu einer Zeit, wo Serum- und Diazoreaktion noch negativ zu sein pflegen. Bei Erwachsenen vollzieht sich die Leukocytenverringerung langsamer als bei Kindern, in gleicher Weise wie auch das Fieber viel langsamer in die Höhe zu gehen pflegt. Denn der ausgesprochenste Blutbefund zeigt sich doch, worin wir Türk recht geben müssen, während der Akme des Prozesses, also in der 2. bis 3. Woche.

Wir legen daher im allgemeinen weniger Gewicht auf eine früh auftretende deutliche Verringerung der Leukocytenwerte, als vielmehr auf ein Ausbleiben der Hyperleukocytose. Normale, tiefnormale und subnormale Werte sind verdächtig.

Wenn man dies berücksichtigt, wird man aus der Beobachtung dieser Verhältnisse einen großen praktischen Nutzen ziehen können. Der störende Einfluß der Komplikationen ist in der ersten Krankheitswoche noch nicht so zu fürchten wie später, die Bedeutung der Leukopenie als Frühsymptom erfährt daher nur selten von dieser Seite eine Einschränkung.

In gleicher Weise wie wir ist auch Kast von der Wichtigkeit des Symptoms zur frühzeitigen Erkennung des Typhus überzeugt. Er fand auch ähnliche Verhältnisse beim Paratyphus. Ebenso betont Gütig, daß selbst leichte Paratyphusfälle in ähnlicher Weise wie Typhus erhebliche Blutveränderungen hervorrufen.

Wir werden unten noch sehen, daß der Paratyphus auch im übrigen klinisch dem Typhus nahezu vollkommen gleicht, hier mag nur hingewiesen werden, daß auch die Leukopenie keine Handhabe bietet, Typhus und Paratyphus zu unterscheiden. Wir nehmen dabei noch einmal Gelegenheit, wie es schon oben geschehen ist, darauf hinzuweisen, daß diese Unterscheidung auch unseres Erachtens für die Praxis ein unwesentlicher Faktor ist. Denn jeder Paratyphus ist, wie erwähnt, im klinischen Sinne als ein Typhus anzusehen und unterliegt derselben Therapie und Prophylaxe. Wir erkennen an der Hypoleukocytose nur eine durch eine Gruppe verwandter Bakterien hervorgerufene Erkrankung und müssen eine feinere Unterscheidung der Serumreaktion und dem bakteriologischen Nachweis des jedesmaligen Krankheitserregers überlassen. —

Da das Symptom der Leukopenie somit eins der konstantesten und frühesten ist, das nicht minder Berücksichtigung verdient als

Temperatur, Puls und Harn, so ist es wohl wert, auch in der Praxis noch mehr zur Geltung und Anwendung zu kommen.

Allerdings scheiterte bislang, wie auch Rohde hervorhebt, die Verwendbarkeit der Leukocytenzählung für den praktischen Arzt noch häufig an technischen Schwierigkeiten, und auch Wiedemann meint, daß der allgemeinen Einführung des Verfahrens seine Kompliziertheit im Wege stehe. Das gilt indes nur für die Feststellung der prozentualen Leukocytenverhältnisse. Die Zählung der absoluten Menge, welche, wie wir gesehen haben, in den meisten Fällen genügt, erfordert nur einige wenige Apparate, eines Mischers, einer Zählkammer und eines Mikroskops. Die Technik ist für den Geübten die denkbar einfachste, ihre Beherrschung muß daher von jedem Arzt vorausgesetzt werden. Es möge mir gestattet sein, noch einmal auf einige Einzelheiten und etwaige Fehlerquellen aufmerksam zu machen in der Hoffnung, hierdurch dem noch nicht geübten Arzt die Anwendbarkeit der Methode nach Möglichkeit zu erleichtern.

Die alte Methode unter Benutzung des Thoma-Zeiß'schen Apparates erscheint uns noch immer als die einfachste und zuverlässigste. Bei einiger Übung lassen sich einwandsfreie Ergebnisse innerhalb 5—10 Minuten gewinnen. Da die Blutkörperchenzählung dank der Forschungen von Curschmann und zahlreichen anderen auch zur Erkenntnis von Eiterungen, besonders bei Appendicitis, nunmehr ein kaum mehr zu entbehrendes diagnostisches Hilfsmittel geworden ist, sollte jeder Arzt im Besitze dieses kleinen dazu nötigen Apparates und — was noch mehr zu verlangen wäre, was aber trotzdem leider noch oft fehlt — eines Mikroskopes sein. Es ist das das einfachste Instrumentarium, das die Typhusdiagnose vor allen Dingen erfordert.

Eine Vorbedingung ist nun, daß mit vollkommenen sauberen Apparaten gearbeitet wird. Sorgfältige Reinigung und Trocknung unmittelbar nach jedem Gebrauch ist daher zunächst erforderlich. Dann muß schnell gearbeitet werden. Man entnimmt das Blut am besten aus einem Ohrläppchen nach vorheriger Reinigung des letzteren mit Äther. Der Einstich erfolgt mit einer scharfen Impflanzette. Im Notfall kann man auch eine reine Stahlfeder benutzen, deren eine Spitzenhälfte man abgebrochen hat.

Der zuerst hervorquellende Tropfen wird ohne Druck abgewischt, dann wartet man, bis sich ein zweiter genügend großer Tropfen angesammelt hat und saugt nun mit dem Mischer (1 : 20 oder 1 : 10) bis zur Marke 1 auf. Jede, auch die kleinste Luftblase muß vermieden werden, daher muß der Tropfen groß genug sein und der Mischer vollkommen ruhig gehalten werden. Sollte zuviel aufgesogen sein, läßt man bis zum ersten Strich in trockene Watte ablaufen. Ist das Blut aber schon in die Ampulle gedrungen, muß alles noch einmal entfernt und der Mischer mit Essigsäure, Alkohol und Äther tüchtig gereinigt werden, bevor man es zum zweiten Male versucht. Dann entfernt man schnell das an der Spitze des Mischers oder an der Außenseite etwa anhaftende Blut und saugt mit 0,3—1 %

Essigsäure bis zur Marke 20 resp. 10 nach. Hierbei muß der Mischer steil gehalten werden, das in der Höhlung befindliche Glaskügelchen darf nicht am oberen spitz zulaufenden Ende der Aushöhlung fest kleben.

Nähert man sich letzterem, so muß langsamer gesogen werden, da entsprechend der enger werdenden Röhre die Geschwindigkeit der aufsteigenden Flüssigkeitssäule eine größere wird. Es muß gleichmäßig, nicht ruckweise gesogen werden.

Die verdünnte Essigsäure entnimmt man am besten einem weithalsigen, etwa cylinderförmigen Gefäß. — Nun wird 2—3 Minuten vorsichtig aber anhaltend geschüttelt. Dabei achte man darauf, daß aus der immerhin weiten Kapillare nichts verspritzt wird. Die Zählkammer, entweder die gewöhnliche Thoma-Zeiß'sche oder die Zappert'sche Modifikation, wird dann sofort gefüllt. Es genügt dazu ein halber Tropfen, nachdem man etwa die Hälfte der Blutmischung herausgeblasen hat. Das Deckglas wird dann vorsichtig auf den Tropfen geschoben, nicht von oben aufgedrückt, um auch hier jede Luftblase zu vermeiden. Dann kann unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung gezählt werden. Der Mischer darf vor dem Füllen der Zählkammer nicht hingelegt werden oder etwa längere Zeit liegen, da sich sonst die Leukocyten leicht zusammenballen. Die Verteilung der letzteren muß vollkommen gleichmäßig sein. Zeigen sich im mikroskopischen Bilde Häufchen von weißen Blutkörperchen, so ist es besser, die Zählkammer entweder noch einmal zu füllen oder besser noch einmal frisch Blut zu entnehmen. Das Füllen der Zählkammer geschieht am besten am Krankenbett selbst, denn die beschickte Zählkammer hält sich unverändert längere Zeit, ja bis zu 24 Stunden, sie läßt sich auch gut transportieren und gut verpackt verschicken. Wir haben oft auf diese Weise untersucht und fast ausnahmslos brauchbare und einwandsfreie Resultate gehabt. Der praktische Arzt wird also auf diese Weise imstande sein, auch außerhalb seines Wohnortes direkt am Krankenbett seine Zählkammer zu füllen, um dann zu Haus zu zählen. Die Zählung gleicht nun vollkommen derjenigen der roten Blutkörperchen. Nur wird entsprechend der geringen Anzahl der weißen mit schwacher Vergrößerung, welche eine Übersicht über das ganze aus 400 Normalquadraten bestehende Quadratnetz gestattet, gezählt. Die Leukocyten erscheinen dann als kleine, stark lichtbrechende Pünktchen, von den durch die Essigsäure ihres Farbstoffes beraubten roten Blutkörperchen sieht man bei dieser Vergrößerung gar nichts. Bei der Zappert'schen Zählkammer sind die Seitenlinien des großen Quadrates ausgezogen und bilden dadurch in Verbindung mit 4 neu gezogenen peripheren Linien im ganzen 8 neue (je 3 oben und unten und je eine seitlich) Quadrate à 400 Normalquadrate enthaltend. Dadurch sind wir imstande, zwecks größerer Genauigkeit 9 große Quadrate durchzuzählen.

Die Berechnung ist nun sehr einfach. Wir kennen die Größe des Normalquadrats: $^1/_{400}$ qmm, die Höhe beträgt 0,1 mm, also ist der Inhalt der über einem Normalquadrat befindlichen Flüssigkeitssäule $^1/_{4000}$ cbmm. Haben wir nun in dem großen Quadrate, deren, wie erwähnt, die Zappert'sche Zählkammer 9 besitzt und welches 400 Normalquadrate enthält, x Leukocyten gezählt, so enthält das Normalquadrat also $\frac{x}{400}$. Berücksichtigt man schließlich noch die Verdünnung der Blutkörperchen durch den Mischer 1 : 20, so lautet die Formel:

$$\frac{x \cdot 4000 \cdot 20}{400} = x \cdot 200,$$

d. h. die Ausrechnung geschieht sofort, indem man die gefundene Leukocytenzahl mit 200 multipliziert. Bei Benutzung des Mischers 1 : 10 ist dann die Leukocyten-

zahl selbstverständlich mit 100 zu multiplizieren. Für Typhus ist demnach der Befund von 10—30 Leukocyten in einem großen Quadrat die Regel (Mischer 1 : 20).

Aus dieser Darstellung ist die Einfachheit der Methode klar ersichtlich. Sie erfolgte absichtlich etwas breiter und nimmt gern im Interesse einer allgemeineren Einführung namentlich in die Praxis den Vorwurf der Weitschweifigkeit und Wiederholung allbekannter Dinge auf sich.

Falls vollkommen sauber und genau gearbeitet wird, genügt das Durchzählen eines großen Quadrates (400 Normalquadrate), d. h. bei der gewöhnlichen Zählkammer des ganzen Quadratnetzes. Zuverlässiger und genauer wird hingegen das Resultat, wenn mehrere Quadrate gezählt werden, was eben die Zappert'sche Zählkammer mit Leichtigkeit ermöglicht. 3 große Quadrate genügen hier indes in der Regel vollkommen. Meist finden sich schon hier nur verschwindend kleine und praktisch daher nicht zu berücksichtigende Abweichungen.

Diese Methode der Blutkörperchenzählung scheint uns noch immer die schnellste und einfachste zu sein. Neue Methoden sind von Türk, Breuer u. A. angegeben, über welche wir keine Erfahrungen besitzen. Wichtig ist bei allen Methoden das schnelle Arbeiten, um ein Erstarren der Blutsäule zu verhindern, während wie erwähnt, in der Zählkammer das Blut ja längere Zeit verweilen kann. Je komplizierter der das Aufsauchen und Mischen des Blutes ermöglichende Apparat ist, desto leichter tritt ein Erstarren des Blutes ein und desto schwerer läßt er sich gründlich reinigen. Die alte Zählung namentlich mit der Zappert'schen Zählkammer läßt nun unseres Erachtens, was Schnelligkeit und Genauigkeit anbelangt, nichts zu wünschen übrig. Nur muß auf die eben angegebenen Fehlerquellen geachtet werden und es muß eine gewisse Übung und manuelle Geschicklichkeit wie bei jeder anderen Methode vorausgesetzt werden.

Atypische Typhen.

Noch einige Worte über die Diagnose, speziell die Frühdiagnose atypischer Verlaufsformen des Abdominaltyphus. Dieselben erscheinen mir in Anbetracht der hier obwaltenden Schwierigkeiten nicht unnötig, wenn sie auch manches, was bei der Besprechung der klinischen Frühdiagnose bereits berücksichtigt wurde, noch einmal rekapitulieren. So regelmäßig der Verlauf eines mittelschweren „Schulfalles" zu sein pflegt, so sehr sich derselbe in das in den Lehrbüchern befindliche Schema einfügt, so unregelmäßig und vollkommen von der Norm abweichend kann der atypische Typhus verlaufen, der dann alles andere als ein Abdominaltyphus zu sein scheint. Schwere mit Schüttelfrösten akut beginnende Formen wechseln ab mit leichten, abortiven, „afebrilen" Erkrankungen, welche ambulant durchgemacht werden. Und gerade die Diagnostik solcher unklarer oder versteckter Formen erscheint uns von der größten praktischen Bedeutung. Sind doch diese nicht rechtzeitig erkannten ambulanten Fälle sehr häufig die Weiterverbreiter der Krankheit, da sie nicht minder infektiös sein können. Und je schwerer sie erkannt werden, desto schwerer kann naturgemäß eine wirksame Prophylaxe im Sinne Koch's durchgeführt werden.

Wie ist es nun zu erklären, daß ein und derselbe Krankheitserreger so verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen kann? Hier sprechen eben wie bei jeder Infektion eine Unzahl der verschiedensten Faktoren mit, worauf wir verschiedentlich schon hingewiesen haben. Zunächst wichtig ist die Empfindlichkeit des Individuums, von anderen mit dem viel umkämpften Ausdruck „Disposition" genannt.

Daß diese Empfindlichkeit, die mangelhafte Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion, namentlich nach nervösen und psychischen Alterationen, nach Blutverlusten, Geburten usw., besonders ausgesprochen ist, ist eine schon seit langem bekannte Tatsache.

Dagegen haben wir es beim Typhus nicht mit einer Infektion zu tun, welche etwa wie die Tuberkulose den Körper durch öfteres Befallen immer mehr schwächt und eine Disposition für die spezifische Erkrankung schafft. Im Gegenteil hat das einmalige Überstehen der Krankheit eine mehr oder weniger ausgeprägte spezifische Immunität zur Folge und Reinfektionen gehören zu den Seltenheiten. Eine typhöse Disposition gibt es also im Sinne der tuberkulösen Disposition nicht.

Es sind, abgesehen von den eben erwähnten Ausnahmen, in der Regel die gesundesten und kräftigsten Individuen in den widerstandsfähigsten Jahren, welche an Typhus erkranken. Dann sind, wie schon wiederholt hervorgehoben, rücksichtlich der Schwere der Infektion, Zahl und Virulenz der infizierenden Keime von großer Bedeutung. Hier scheinen gerade äußere Umstände mitzusprechen. Der Typhus ist bei uns eine Krankheit des Spätsommers und des Herbstes, die hier noch herrschende Wärme begünstigt die Erhaltung und Fortentwicklung der Bazillen außerhalb des menschlichen Körpers, mag letztere sich nun auf oder in dem Erdboden (Düngen der Felder, Ableitung der Drainröhren in die Kesselbrunnen, wie es hierzulande noch oft zu finden ist), in stagnierendem oder fließendem Wasser, auf Gemüse, Obst oder auf und in anderen „Zwischenwirten" abspielen.

Oft beobachtet man daher auch bei wärmerer Jahreszeit ein Steigen der Typhusmorbidität und bei kalter Witterung ein Sinken derselben. Gerade die letzten Jahre haben dies bei uns sehr deutlich gezeigt.

Bei den dem Leben der Typhusbazillen ungünstigen Verhältnissen (Kälte, Austrocknung usw.), also bei niedriger Erkrankungszahl trotz unveränderter Infektionsmöglichkeit sind entsprechend der geringeren Virulenz der Keime nicht selten die leichteren, abortiven Formen der Krankheit besonders häufig und das ist auch der Fall in der sonst als typhusfrei bekannten Jahreszeit (Winter und Frühling). Und gerade hier ist es besonders wichtig, rechtzeitig zu einer sicheren Diagnose zu kommen. Denn je mehr Fälle gerade in dieser Zeit — und mögen sie auch noch so leicht sein — erkannt und unschädlich gemacht werden, desto sicherer kam man dem Ausbruch und der Weiterverbreitung der Krankheit in der dem Typhus günstigen Jahreszeit entgegenarbeiten. Das hat namentlich für das Land seine Gültigkeit.

In größeren Städten pflegt der Typhus nie ganz aufzuhören, eine Abhängigkeit von den klimatischen Verhältnissen, die hier auch sonst weniger fühlbar sind, ist hier nicht so ausgesprochen. Trotzdem

kommen auch hier jetzt die atypischen Formen, worauf Ewald besonders aufmerksam gemacht hat, viel häufiger vor als sonst. Es scheint, als ob hier wie ja auch bei anderen Infektionskrankheiten (Diphtherie) der Charakter der Krankheit — von dem explosionsartigen Auftreten von Epidemien abgesehen — dank des beständigen unerbittlichen Kampfes gegen den Krankheitserreger allmählich ein anderer, milderer wird. Assanierungen, eine vermehrte prophylaktische und therapeutische Verwertung von Licht, Luft und namentlich peinlicher Reinlichkeit, dann schließlich völlige Unschädlichmachung der Infektionsquellen, der typhösen Stühle, haben sich in diesem Kampfe als wirksamste Waffen bewährt.

Wir haben somit zur Zeit — und man kann das wohl als ein günstiges Zeichen ansehen — mit einem vermehrten Auftreten atypischer Formen der Erkrankung zu rechnen und wollen daher im folgenden noch einmal kurz unsere bislang berücksichtigten Symptome in bezug auf ihre Brauchbarkeit zur Frühdiagnose derartiger Fälle überblicken. Von allen diesen Symptomen ist oben schon hinreichend hervorgehoben worden, daß sie einmal fehlen können und um Wiederholungen nach Möglichkeit zu vermeiden, sei auf das dort Gesagte verwiesen. Schon beim Fehlen eines der Kardinalsymptome, als welche wir nunmehr Fiebertypus, Milztumor, Roseola, Serumreaktion und Leukopenie anzusehen haben, wären wir im strengen Sinne berechtigt von einem „atypischen“ Typhus zu reden. Bei der Frühdiagnose steht nun aber, wie wir gesehen haben, auch in typischen Fällen immer nur ein Teil dieser Kardinalsymptome zur Verfügung. Es kommt uns also bei der Besprechung der Frühdiagnose atypischer Typhen hauptsächlich darauf an, besonders abnormen und regelwidrigen Beginn der Krankheit zu berücksichtigen.

Zunächst das Fieber.

Dasselbe kann in erster Linie vollkommen fehlen oder doch nur von so kurzer Dauer und so geringfügig sein, daß es sich der Wahrnehmung entzieht.

Derartige afebrile, im übrigen aber keineswegs besonders leicht verlaufende Typhen kommen besonders vor bei Patienten, welche durch Strapazen oder mangelhafte Ernährung, durchgemachte Krankheiten, Blutverluste usw. erschöpft waren (vgl. Fraentzel). Zu dieser Form neigen einerseits auch Kindertyphen, besonders häufig aber auch alte dekrepide Erwachsene.

Die die Krankheit einleitenden subjektiven Beschwerden allgemeiner Natur wie Rückenschmerzen, Stirnkopfschmerz, Ziehen in allen Gliedern, allgemeine Mattigkeit, auch einmal vorübergehender Durchfall sind mitunter die einzig auffallenden Erscheinungen im Beginn

dieser afebrilen Erkrankung, sie machen im Beginn oft allein auf die typhöse Natur des Leidens aufmerksam. Auf die übrigen Symptome kann man sich in solchen Fällen auch sehr oft nicht verlassen, das gilt besonders vom Milztumor und der Roseola. Curschmann betont allerdings, daß letztere beide auch bei der afebrilen Form auftreten und weiter beim Typhus ambulatorius kaum seltener wie bei den anderen Formen sind. Wir lassen das allenfalls wohl für den Milztumor gelten, erinnern aber dann an die oft vorhandene Schwierigkeit seines Nachweises. Hier würde allein die einwandsfreie bakteriologische Untersuchung der Fäces zum Ziele führen, da die bakteriologische Blutuntersuchung gerade in solchen Fällen öfters versagt. Allerdings liegen viel Untersuchungen letzterer Art nicht vor, da die Formen so wie so schwer erkannt werden, ja oft gar nicht zur Wahrnehmung des Patienten gelangen und dann mit der Besiedelung des Individuums durch den Krankheitserreger ohne Erkrankung, also mit der Immunität, zusammenhängen. Es würde dann die Berechtigung fehlen, überhaupt von einer Krankheit zu sprechen. — Wir sehen hier eben eine Stufenleiter von der vollkommenen Reaktionslosigkeit bis zur schwersten Erkrankung, und da die Übergänge allmähliche sind, lassen sich scharfe Unterschiede kaum machen.

Was die bakteriologische Blutuntersuchung überhaupt anbelangt, so besteht die Annahme zu Recht, daß sich die Infektionserreger um so leichter im Blut nachweisen lassen, je höher das Fieber, je intensiver also die Infektion ist. Es wird das noch ausführlicher bei der bakteriologischen Frühdiagnose besprochen werden. Für unsere afebrilen Fälle kommt sie jedenfalls kaum in Betracht.

Das Verhalten der allerdings ja erst später auftretenden Serumreaktion und der weißen Blutkörperchen schwankt ebenfalls außerordentlich und wird nur in seltenen Fällen eine Diagnose ermöglichen. Im Vergleich zu dem Versagen der Serumreaktion bei ausgebildeten Typhen, versagt bei den afebrilen, klinisch nicht erkennbaren Formen dieselbe weit häufiger. Ich führe hierfür noch einige Beispiele von v. Jürgensen an. Derselbe war nur durch den positiven Bazillenbefund in den Fäces imstande, eine typhöse Infektion zu diagnostizieren. Es erhellt hieraus die Schwierigkeit der Frühdiagnose derartiger Fälle. Oft ist allein ein ätiologischer Zusammenhang mit anderen sicheren Typhen maßgebend. Es empfiehlt sich daher namentlich zur Zeit von Epidemien alle auch nur verdächtigen Fälle systematisch durchzuuntersuchen und namentlich die bakteriologische Fäcesuntersuchung nicht zu vernachlässigen. Nur so werden wir, was sehr wünschenswert ist, noch weiteren Aufschluß über diesen abortiven Verlauf der Krankheit bekommen können, während bislang unsere Kenntnis

dieser gerade interessantesten Seite der sonst so durchforschten Krankheit noch lückenhaft ist.

Da diese abortiven Erkrankungen in der Regel ambulant durchgemacht werden, kommen sie nur in den seltensten Fällen zur Wahrnehmung des Arztes, es sei denn, daß der weitere Verlauf sich ernster gestaltet, Komplikationen oder, was häufig zu sein scheint, Rezidive ernster Natur auftreten.

Fälle, in denen erst eine Darmblutung, eine Perforation oder sonst irgend eine akutere Komplikation das Zeichen einer typhösen Erkrankung sind und der Typhus unter Umständen erst post mortem erkannt wird, sind hinreichend bekannt. Ewald berichtet z. B. über einen Violinspieler, der infolge Perforation während des Konzertes an seinem Notenpulte plötzlich ohnmächtig zusammenbrach. Häufig ist es mir passiert, daß erst durch ernstere Erkrankungen der Umgebung die typhöse Natur eines leichten „Unwohlseins“ bei dem zuerst Erkrankten nachträglich erkannt wurde. [1])

Es empfiehlt sich daher, in der Typhuszeit, d. h. in den Monaten August, September und Oktober auf derartige leichte Störungen des Allgemeinbefindens ganz besonders zu achten und bei jeder Veranlassung in erster Linie auf Roseolen und Milztumor zu fahnden. Oft ist auch ein einmaliger Durchfall ein wichtiger Fingerzeig und zwingt dann zur bakteriologischen Stuhluntersuchung. Und letztere nimmt man lieber einmal zu viel als einmal zu wenig vor. Leider wird es aber stets noch eine große Anzahl dieser abnormen Verlaufsarten geben. welche sich unserer Erkenntnis entziehen und welche daher zur Weiterverbreitung der Krankheit beitragen.

Noch in anderer Weise kann der Fieberverlauf von dem eingangs geschilderten Typus abweichen. Bei dem allmählichen Übergang der einzelnen Formen ineinander lassen sich die letzteren nicht scharf abtrennen.

Am bekanntesten ist wohl seit langem der Typhus levissimus. Griesinger ist der erste, welcher diesen nach Gebühr gewürdigt hat. Er ist nach letzterem charakteristisch durch die kurze Dauer der Erkrankung, nicht aber durch die Geringfügigkeit der Symptome eines normale Zeit währenden Typhus (cf. v. Jürgensen). Während also einerseits das Fieber kürzere Zeit dauert, als gewöhnlich, pflegt es anderseits auch anders aufzutreten. Ein großer Prozentsatz dieser

[1]) Anm. b. d. Korrektur: Einen interessanten Beitrag zu dieser Frage bringt neuerdings Curschmann in seinem Vortrage: Ungewöhnliche Verlaufsweisen und plötzliche Todesfälle beim Unterleibstyphus (Dtsch. med. Wochenschr. 1901, 17) und Velich berichtet allein über 36 Fälle von latentem Abdominaltyphus, in denen der Typhus ein zufälliger Obduktionsbefund war.

Fälle beginnt nämlich mit Schüttelfrost und einer schnellen Erhöhung der Körperwärme und nicht selten gestaltet sich dann auch der weitere Verlauf völlig atypisch. Es ist hier nun nicht der Ort, auf die einzelnen Möglichkeiten dieses abnormen Fieberverlaufes einzugehen, es soll nur betont werden, daß die diagnostische Brauchbarkeit der Fieberbeobachtung während der ersten Woche hier oft völlig versagt. Nicht selten glaubt man bei der plötzlichen Temperatursteigerung eher eine Pneumonie, einen septischen oder pyämischen Prozeß oder dgl. vor sich zu haben, als einen Abdominaltyphus. Derartige Fälle sind von uns mehrfach beobachtet worden. Sie sind auch nach Ewald gar nicht so sehr selten. Russel berechnet ihre Häufigkeit nach seinem Material auf ca. 2 %. Wenn demgegenüber Mayer angibt, daß er als Initialsymptom bei 33,8 % Schüttelfrost beobachtet habe, so muß wohl darauf hingewiesen werden, daß der Begriff „Schüttelfrost“ nicht bei allen der gleiche ist. Empfindlichere Patienten pflegen beispielsweise schon ein leichteres Frösteln als Schüttelfrost zu bezeichnen. Übrigens berichten auch Dickinson und Ford über ein gehäuftes Auftreten von Schüttelfrösten im Beginn des Typhus.

Bei der Beurteilung des regelwidrigen Fieberverlaufs in der ersten Krankheitswoche kommt noch folgendes in Betracht: Sehr oft handelt es sich bei diesem abnormen Verlauf um die Wirkung von Antipyretica, namentlich spielt jetzt das Aspirin in dieser Beziehung eine Rolle, das zu Beginn der Erkrankung als Antirheumaticum in der Annahme einer vorübergehenden rheumatischen Erkrankung (Rückenschmerzen, Ziehen in allen Gliedern usw.) sei es mit oder ohne ärztliche Verordnung genommen wurde. Sobald die antipyretische Wirkung des Mittels vorüber ist, pflegt dann die Temperatur oft unter Frösteln oder direkt mit einem Schüttelfrost wieder in die Höhe zu schnellen.

Dann beobachtet man nicht selten auch nach Calomel einen derartigen Temperaturabfall mit nachfolgender Erhebung, wie ich aus meinen Erfahrungen bestätigen kann. Namentlich ist das der Fall in den ersten Tagen der Erkrankung. Und da letzteres Mittel noch immer in der ersten Typhuswoche sehr beliebt ist, auch unsererseits empfohlen werden kann, da es entschieden den Verlauf abkürzt oder wenigstens milder gestaltet, so ist diese Kenntnis seiner Wirkung für die Frühdiagnose nicht unwichtig.

Schließlich kann der Transport des Kranken resp. seine Überführung ins Krankenhaus mit einer erheblichen Temperaturerniedrigung verbunden sein. Erst wenn der Kranke wieder zur Ruhe gekommen ist und im Bett liegt, nähert sich der Fieberverlauf wieder dem bekannten Typus, wodurch eine plötzliche Temperatursteigerung vorgetäuscht werden kann.

Von diesen Täuschungen ist abzusehen, wenn man einen durch den Fieberbeginn atypischen Typhus diagnostizieren will.

Trotzdem bleibt aber, wie erwähnt, noch eine ganze Anzahl von mit Schüttelfrost und hohem Fieber beginnenden Erkrankungen, welche erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen können. Besonders ausgeprägte initiale Rachen- und Luftröhrenkatarrhe können das Bild noch weiter trüben, während ja gewisse „anginöse Erscheinungen" nach Curschmann sogar während der ersten Fiebertage, ja selbst schon am Ende des Inkubationsstadiums besonders häufig sind. Nur die weitere Beobachtung, ferner eine etwaige Roseola, Milztumor, Serumreaktion und Leukopenie können hier schließlich die Diagnose sichern.

Es muß auch hier betont werden, daß der kindliche Typhus verhältnismäßig häufig mit hohem Fieber einsetzt. Ein ähnliches Verhalten zeigt hier auch wieder oft der Typhus geschwächter und alter Erwachsener, wie ja auch beide Gattungen gern die andere Verlaufseigentümlichkeit, die afebrile, aufzuweisen pflegen.

Die im Beginne der typhösen Erkrankung ab und an vorkommenden Unregelmäßigkeiten des Stuhlgangs sind oben schon genügend berücksichtigt worden. Hier mag nur noch wiederholt werden, daß profuse Durchfälle eher gegen als für einen Typhus sprechen, da eher im Beginn eine mäßige Stuhlverhaltung die Regel ist. Daß Verwechslungen mit akuter Ruhr auf Grund eines erbsenbreiartigen Stuhls und des Gesamtverlaufs gelegentlich einmal vorkommen, beweist ein von Ewald beobachteter Fall.

Im allgemeinen muß man sich hüten, im frühen Stadium der typhösen Erkrankung aus dem Verhalten des Stuhls allzu gewichtige diagnostische Schlüsse zu ziehen.

Auch auf die seltenen Initialdelirien wurde eingangs bereits aufmerksam gemacht.

Einige interessante Fälle dieser Art wurden von uns bereits früher mitgeteilt (Kühn und Suckstorff). Bei Mayer starben 2 Patienten im initialen Delirium acutum. —

Eine kurze Besprechung verdient noch der Herpes labialis.

Curschmann gibt seine Erfahrungen und diejenigen der meisten übrigen wieder mit dem Satze: „Der Herpes labialis kommt überhaupt und selbst in der 1. Fieberperiode des Typhus so selten vor, daß sein Auftreten in der ersten Zeit einer Infektionskrankheit sehr gegen Typh. abd. spricht." Auch wir schließen uns diesem Urteil voll und ganz an, haben aber trotzdem einmal Gelegenheit gehabt, bei einem sicheren Typhus in der 1. Woche einen ausgesprochenen Herpes lab. zu beobachten, wie auch Ewald einen solchen am

8. Krankheitstage sah. Jedenfalls haben wir es hier aber mit verschwindenden Ausnahmen zu tun (nach v. Jürgensen 2—4 %).

Die übrigen abnormen Formen des Abdominaltyphus, welche die Frühdiagnose erschweren können, wie der Pneumo-, Pleuro-, Reno-, Meningotyphus sind schon seit alters her jedem Arzt zu bekannt, als das es nötig ist, sie noch einmal ausführlich zu besprechen. Bei allen diesen tritt von vornherein die Störung des einen oder anderen Organs mehr in den Vordergrund und kann dann unter Umständen die Diagnose erheblich erschweren. Oft ist so eine Frühdiagnose unmöglich und der weitere Krankheitsverlauf muß dann entscheiden.

Handelt es sich um eine reine typhöse Infektion nur mit abnormer Lokalisation ohne andere Komplikationen oder Mischinfektionen, so ist oft die Blutkörperchenzählung als das früheste Zeichen von ausschlaggebendem Werte. Nächstdem käme der bakteriologische Nachweis des Krankheitserregers nach den noch zu besprechenden Methoden in Betracht und schließlich als meistens zuletzt erscheinendes Symptom die Serumreaktion. Leider ist aber hier ein öfteres Versagen der letzeren die Regel.

Außerdem behalten natürlich Roseola und Milztumor auch hier ihren alten diagnostischen Wert. Das gilt von allen übrigen abnormen Verlaufseigentümlichkeiten und ermöglicht uns, von einer ausführlicheren Berücksichtigung der einzelnen Krankheitsbilder Abstand zu nehmen. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Studie von Henry Bernard.

Differentialdiagnostische Bemerkungen.

Auch hier soll im wesentlichen, um Wiederholungen zu vermeiden, nur das besprochen werden, was bisher noch nicht in der gebührenden Weise berücksichtigt werden konnte.

Diejenige Krankheit, mit welcher der beginnende Typhus wohl am meisten verwechselt wird, ist die akute Miliartuberkulose. Von dieser Schwierigkeit sagt schon Wunderlich: „Von allen Affektionen ist keine schwieriger, besonders in der 1. Woche, von dem Typhus zu unterscheiden als die höchst akut verlaufende Miliartuberkulose.“ Wie andere so können auch wir über derartige Verwechslungen berichten.

Gleiche Prodromalerscheinungen, wie allgemeines Unbehagen, Schwindel, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, Hinfälligkeit, Gliederschmerzen, Nasenbluten usw., ein sich völlig gleichendes klinisches Bild der 1., oft auch noch der 2. Krankheitswoche mit den beiden Affektionen gemeinsamen Symptomen, wie mehr oder weniger regelmäßiges Fieber, Benommenheit, Delirien (Sehnenhüpfen, Flockenlesen), Coma, positive Diazoreaktion des Harns und last not least eine Leukopenie usw. lassen eine definitive Entscheidung in kurzer Zeit unmöglich erscheinen. Dazu kommt ein bei Miliartuberkulose, wenn auch selten zu beobachtendes roseolaartiges Exanthem, ein palpabler Milztumor usw. Nur der Puls ist meist ein anderer, bei Miliartuberkulose meist beschleunigt und weniger dikrot. Wir haben aber gesehen, daß ein ähnlicher Puls unter Umständen auch beim Typhus auftreten kann. Durchfälle und Meteorismus können wohl auf einen Typhus hinweisen, sie treten hingegen, wenn auch viel seltener, auch bei Miliartuberkulose auf, namentlich dann, wenn Darm und Peritoneum ergriffen sind. Und andrerseits darf ja, wie schon wiederholt betont, die diagnostische Bedeutung der Durchfälle für Typhus nicht überschätzt werden.

Von größerem Wert ist auch uns, in gleicher Weise wie Curschmann, die Beobachtung der Atmung und die physikalische Lungenuntersuchung gewesen; hier finden sich bei Typhus die bekannten katarrhalischen Erscheinungen, welche im Beginn der Krankheit von untergeordneter Bedeutung sind und die Atmungsfrequenz nicht wesentlich beeinträchtigen; bei Miliartuberkulose handelt es sich dagegen in der Regel um eine intensivere Störung der Lungenfunktion, die Atmung ist sehr beschleunigt, mehr oder weniger ausgebildete Cyanose ist vorhanden, das Exspirium ist verschärft, trockene und feuchte Rasselgeräusche sind über der ganzen Lunge zu hören. Oft kann man auch bei öfterer Untersuchung einen älteren Herd über den Lungen nachweisen, den man als Ausgangspunkt der allgemeinen Tuberkulose ansprechen muß. — So kann die Diagnose lange Zeit hin- und herschwanken, bis dann schließlich durch eine auftretende Darmblutung oder das Auffinden von Chorioidealtuberkeln eine definitive Entscheidung herbeigeführt wird.

In allen diesen unklaren Fällen hat man nun in dem bakteriologischen Nachweis des Typhusbacillus namentlich aus dem Blut sowie in der Gruber-Widal'schen Probe zuverlässige diagnostische Hilfsmittel an der Hand. Gerade unter solchen Umständen tritt die große Bedeutung dieser diagnostischen Errungenschaften klar zutage.

Eine weitere Krankheit, welche nicht minder häufig zur Verwechslung mit Typhus Veranlassung gibt, ist die Sepsis, namentlich die kryptogenetische. Auch hier kann das klinische Bild vollkommen dem eines Typhus gleichen: schwere Allgemeinerscheinungen, Fieberverlauf, Durchfälle, Meteorismus, stark belegte Zunge, Delirien, Nasenbluten, Milztumor, roseolaartiges Exanthem, Hauthämorrhagien (hämorrhagische Form des Typhus!) usw. Ein von mir beobachteter und beschriebener Fall von Pyocyaneussepsis galt lange Zeit als typhusverdächtig, bis der bakteriologische Blutbefund die Diagnose entschied. Und umgekehrt machten mir öfters sichere Typhen im Anfang einen ausgesprochen septischen Eindruck. Allerdings kommt bei der Sepsis in der Regel der sog. Stat. typhosus weniger zur Beobachtung, klares Sensorium und Euphorie sind hier ja weit häufiger. Dann ist hier der bei Typhus seltene Ikterus häufiger. Dagegen ist der Puls bei beiden Erkrankungen, wenn sie typisch verlaufen, sehr verschieden: bei Sepsis ist er klein und beschleunigt, bei Typhus von mäßiger Füllung und relativ verlangsamt sowie dikrot.

Durch die erschöpfende Darstellung der septischen Erkrankungen von Lenhartz ist auch die Differentialdiagnose derselben mit Typhus wesentlich gefördert worden. Lenhartz legt ebenfalls den Hauptwert auf die bakteriologische Blutuntersuchung: „Erstens ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß wir den septischen Erreger finden, zweitens

können wir, wenn es sich um Typhus handelt, mit einer Wahrscheinlichkeit von 85 % diesen spezifischen Keimen im Blute begegnen."

Die Blutuntersuchung hat außerdem vor der in jedem Fall selbstverständlich ebenfalls zu Rate zu ziehenden Serumreaktion den Vorzug, daß sie in einem frühen Stadium der Krankheit zum Ziele führt, unter Umständen früher als die Gruber-Widal'sche Probe.

Indes kann auch in der ersten Woche die bakteriologische Blutuntersuchung auf Typhus einmal negativ ausfallen trotz Vorhandensein einer typhösen Erkrankung, während in diesem Stadium bei der Sepsis nach Lenhartz sich die Kokken im Blut verhältnismäßig leichter nachweisen lassen. Handelt es sich um Mischinfektionen von Typhusbazillen und Staphylokokken, so kann aber, falls letztere vorwiegen, die Gruber-Widal'sche Reaktion im Blute ausbleiben. Dann sind wir ganz und gar auf die bakteriologische Blutuntersuchung angewiesen (Kayser).

Die weiteren Unterscheidungsmerkmale bezüglich der Serumreaktion bei anderen Mischinfektionen (Typhus und Paratyphus od. Coli) werden später noch ausführlich besprochen werden (Castellani).

Die Blutkörperchenzählung ist in schweren Fällen von Sepsis nicht zu verwerten, da hier ebenso wie bei der Miliartuberkulose eine Verringerung der Leukocyten gleich der typhösen Leukopenie vorhanden zu sein pflegt. Kommt es allerdings zur lokalisierten Eiterung, so steigt die Leukocytenzahl in der Regel wieder um ein bedeutendes.

Auch auf die Diazoreaktion ist differentialdiagnostisch kein absoluter Verlaß.

Außerordentlich schwer ist im besonderen sehr oft die schnelle Entscheidung der Frage, ob es sich um puerperale Sepsis oder um einen im Puerperium erworbenen Abdominaltyphus handelt. In solchen Fällen muß man nicht selten von dem gesamten diagnostischen Rüstzeug Gebrauch machen. De Grandmaison erwähnt zwei Fälle, in welchem unmittelbar nach der Niederkunft ein abnorm verlaufender Abdominaltyphus auftrat. Für Sepsis sprach der Fieberverlauf, ein Typhus wurde aber bewiesen durch den positiven Ausfall der Gruber-Widal'schen Probe und den Typhusbazillenbefund im Blut. Gerade in solchen Fällen wird in Anbetracht der für die Praxis noch Schwierigkeiten bereitenden bakteriologischen Blutuntersuchung nunmehr die auch von dem beschäftigsten Praktiker leicht anzustellende Agglutinationsprobe vermittels des Ficker'schen Typhusdiagnostikums von der größten Bedeutung und segensreichsten Wirkung sein. Ein jeder Praktiker, welcher mit derartigen Fällen zu tun hat, muß

daher im ständigen Besitze dieses kleinen handlichen Apparats sein und muß die leicht zu lernende Technik beherrschen.

Hierher gehört ferner die Besprechung der Differentialdiagnose Typhus und Appendicitis im frühen Krankheitsstadium. Gerade letzteres kann die Entscheiduug so erschweren, daß wir es hier wohl mit einem der schwierigsten Kapitel der internen und chirurgischen Diagnostik zu tun haben. Fälle von operiertem Typhus infolge Verdacht auf Appendicitis sind jedem Chirurgen bekannt. Besonders sind es solche Fälle, bei denen von vornherein eine abnorme Empfindlichkeit des Abdomens, namentlich der Ileocoecalgegend, besteht. Ich erinnere an den von Mühsam beschriebenen Fall: Hier fand sich klinisch stark schmerzhafte, daumendicke Resistenz in der Ileocoecalgegend bei hohem Fieber, so daß die Diagnose auf Empyem des Wurmfortsatzes gestellt werden mußte. Es fand sich statt dessen ein bis auf den Serosaüberzug vorgedrungenes typhöses Geschwür. Auffallend ist, daß bei diesem Typhus wie der Beginn (Schüttelfrost), so auch die Symptome im Verlauf abnorm waren, es fehlte Roseola und Milztumor, Durchfall und Diazo und die Agglutination wurde erst 11 Tage nach der Operation positiv. Eine Blutkörperchenzählung ist hier nicht gemacht worden, sie wäre vielleicht von ausschlaggebender diagnostischer Bedeutung gewesen. Ähnliche Beobachtungen hat auch Rendu bekannt gemacht.

Es kann gar nicht so selten beim Typhus zu scharf umschriebener, hochgradiger Druckempfindlichkeit der Ileocoecalgegend bei gastrointestinalen Störungen kommen, kommt dann noch unregelmäßiges Fieber hinzu, so wird die Schwierigkeit der Diagnose immer größer. Auch peritonitisches Exsudat kann bei Typhus ohne Perforation auftreten (Moser) und dann eine durch andere entzündliche Prozesse verursachte peritoneale Reizung vortäuschen.

Hier wird in jedem Fall die Feststellung der Leukocytenzahl von Wert sein. Dieselbe hat sich mir in einer großen Anzahl von ähnlichen Fällen durchaus bewährt.

Über die Frage der Brauchbarkeit der Leukocytenzählung bei Appendicitis ist infolge der Curschmann'schen Anregung in den letzten Jahren so viel diskutiert worden — es besteht schon eine kleine Literatur für sich —, daß es mir überflüssig erscheint, zu dieser Frage noch einmal Stellung zu nehmen. Es ist hier auch nicht der Ort, das etwas abliegende Thema literarisch zu erschöpfen.

Unsere Erfahrungen haben uns gelehrt, die Leukocytenbewegung bei Appendicitis als ein Puls und Temperatur etwa gleichwertiges Symptom zu schätzen und zu berücksichtigen. — In der Differentialdiagnose Typhus-Appen-

dicitis ist sie beiden sogar über. Dann kann unter Umständen die Serumreaktion eine diagnostische Entscheidung herbeiführen.

Das alles kommt bei der Frühdiagnose in Betracht. Handelt es sich aber um eine schon längere Zeit bestehende fieberhafte Erkrankung unbekannter Art, bei welcher auf Appendicitis hinweisende Erscheinungen auftreten, so kann letztere durch einen Typhus ursächlich bedingt sein (Perforation eines Typhusgeschwürs), sie kann zu einem bestehenden Typhus hinzukommen und schließlich kann sie allein bestehen unter typhösen Erscheinungen. Dann ist noch darauf hinzuweisen, daß eine Empfindlichkeit des Abdomens auch an umschriebener Stelle beim kindlichen Typhus besonders häufig ist.

Über den Wert der bakteriologischen Untersuchungen gilt dasselbe wie bei den anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Affektionen.

In vereinzelten Fällen kann wohl auch einmal eine ulceröse Endocarditis und eine Osteomyelitis einen Typhus vortäuschen. Meist wird es aber einer eingehenden und täglich eventuell mehrmals zu wiederholenden Untersuchung gelingen, die diagnostischen Zweifel zu heben.

Ist die physikalische Untersuchung des Herzens imstande, Veränderungen am Endokard nachzuweisen und kommt dann noch eine Störung der Herzfunktion hinzu, so können wir den Verdacht auf Typhus fallen lassen, da Herzstörungen im Beginn des Typhus zu den Seltenheiten gehören. Höchstens wird bei Typhus ein labileres Verhalten des Pulses im Anfang der Krankheit beobachtet, und nur bei geschwächten Individuen oder schwachen Herzen überhaupt tritt eine initiale Tachycardie auf, die dann stets eine schlechtere Prognose gibt. Die Endocarditis typhosa, welche nicht minder irreparable organische Veränderungen zurücklassen kann (Bacaloglu), tritt dagegen meistens erst in der 2. Woche auf und die weit häufigere typhöse Myocarditis erscheint meistens noch später.

Sehr wichtig ist für die Diagnose ulceröse Endocarditis das Auftreten von Embolien in der Haut, der Retina und den inneren Organen.

Dann ist auch hier wieder unter Umständen die Leukocytenzählung von großem Wert. Nach Elsner spricht z. B. in verdächtigen Fällen eine Leukocytose selbst bei vergrößerter Milz gegen Typhus.

Indessen trügt das Phänomen, wie wir schon hervorhoben, in schweren fondroyanten Fällen von Sepsis und Pyämie. Serumreaktion und der Nachweis des Krankheitserregers behalten auch hier ihren alten Wert.

Bei der Osteomyelitis ist die definitive Entscheidung von dem

Auffinden des Knochenherdes deshalb in erster Linie abhängig, weil es sich hier meist um Kinder handelt und ein kindlicher Typhus sehr zu Unregelmäßigkeiten und Überraschungen im Verlauf neigt. Dagegen wird die Diagnose durch den Umstand gestützt, daß die Serumreaktion beim kindlichen Typhus in der Regel etwas früher positiv wird als bei Erwachsenen.

Die Frühdiagnose Typhus oder Malaria sei der Vollständigkeit halber noch kurz besprochen.

Bei der geringen Zahl der an der Ostküste vorkommenden Malariafälle, welche, da sie ausnahmslos durch Schiffe aus anderen Gegenden eingeschleppt werden, meist im vorgerückten Stadium in unsere Beobachtung gelangten, fehlen mir die nötigen eigenen Beobachtungen.

Ich muß daher auf fremde Wahrnehmungen Bezug nehmen und verweise in erster Linie auf die preisgekrönte Arbeit von Dr. Albert Billet über die typhoide Form der Malaria. Billet beobachtete in 10 % seiner Malariafälle ein durchaus typhöses Krankheitsbild: Im Anfang Kopfschmerzen, Gliedersteifigkeit, allgemeine Mattigkeit, auch Epistaxis; dann hohes mehr oder weniger unregelmäßiges Fieber, was unter Umständen differentialdiagnostischen Wert hatte, trockne, belegte Zunge, Delirien, Stupor, Diarrhöen, Meteorismus, Milztumor, Druckempfindlichkeit der Ileocoecalgegend usw. Dagegen fehlte stets die Roseola und die Gruber-Widal'sche Reaktion war stets negativ. Ferner unterschied sich von der typhösen Leukopenie der Blutbefund bei der Malaria: hauptsächlich eine mononukleäre Leukocytose bei annähernd normaler Gesamtzahl. Wir haben diesen Punkt schon oben ausführlicher besprochen.

In letzter Zeit hat Pöch über das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei Malaria genauere Untersuchungen angestellt, welche sich mit den bekannten und schon erwähnten Anschauungen im großen und ganzen decken. Er fand nur im Anfang eine vorübergehende Leukocytose polynukleären Charakters bei geringer Gesamtvermehrung, während des Verlaufes war dagegen eine polynukleäre Leukopenie die Regel. Im Gegensatz hierzu mag noch einmal wiederholt werden, daß die typhöse Leukopenie eine mononukleäre (Lymphocyten) ist. Natürlich entscheidet in allen Fällen der positive Plasmodien- resp. Bazillenbefund und die Serumreaktion nebst der Roseola.

Wenn man diese Schwierigkeiten in bezug auf die Differentialdiagnose übersieht, ist es verständlich, daß z. B. im spanisch-amerikanischen Kriege nahezu die Hälfte der Typhusfälle vorwiegend infolge Verwechslung mit Malaria nicht diagnostiziert wurde (Fulton)!

Eine eitrige Meningitis kann nur im Beginn der Erkrankung mit einem Typhus verwechselt werden, namentlich ist eine Unterschei-

dung von dem allerdings nicht sehr häufigen Meningotyphus mitunter äußerst schwierig. Beiden gemeinsam ist die Pulsverlangsamung, eine ausgesprochene Dikrotie spricht indes von vornherein für Typhus. Benommenheit, Delirien, Fieber können lange Zeit die Diagnose in suspenso halten. Hier wird ein Herpes labialis von Wert sein, da er für eine Meningitis spricht, ferner etwaige Krämpfe, heftige Kopfschmerzen, Lähmungen, Einziehung des Leibes, Nackenstarre usw., während andererseits wieder Meteorismus, Roseola, Milztumor, Diazo, Leukopenie, Serumreaktion und die bakteriologische Untersuchung die Typhusdiagnose sichern. Es ist das indes zu bekannt, als daß es noch einmal hervorgehoben werden müßte, und sei daher nur der Vollständigkeit halber noch einmal erwähnt.

Dasselbe gilt von der frühzeitigen Unterscheidung der akuten Exantheme vom Abdominaltyphus. Falls hier im Anfang diagnostische Zweifel bestehen, wartet man den Ausbruch des Exanthems ab. Verhalten des Pulses und der weißen Blutkörperchen ist im Anfang in jeder Beziehung von großer Bedeutung. Es sei dann auf die Frühdiagnose der betreffenden Exantheme (Masern, Scharlach, Pocken) verwiesen, welche als bekannt vorausgesetzt werden muß.

Die Unterscheidung der Frühstadien des Abdominaltyphus und des Flecktyphus hat zurzeit nicht mehr die Bedeutung wie früher, da letzterer als seltene und nur epidemisch auftretende Affektion praktisch kaum in Betracht kommt. Beiden kann der sog. Status typhosus gemeinsam sein, sie unterscheiden sich aber schon bald durch Puls und Temperatur, denn beim Flecktyphus finden wir häufiger plötzliche und hohe Temperatursteigerungen und hohe Pulsfrequenz.

Auf die Unterscheidung der masernähnlichen, flächenhaften Hauthämorrhagien von der typhösen Roseola wurde oben schon aufmerksam gemacht. Der weitere Verlauf wird in allen Fällen eine sichere Diagnose ermöglichen.

Frühdiagnose kindlicher Typhen.

Anhangsweise möge mir noch eine kurze zusammenfassende Darstellung der Frühdiagnose kindlicher Typhen gestattet sein. Sie ist, obwohl sie schon hier und dort von uns gestreift wurde, einer besonderen Besprechung wert, da sich in manchen Punkten große Verschiedenheiten von dem bei Erwachsenen zu beobachtenden Verhalten finden, und da sie bislang unseres Erachtens noch nicht von allen Seiten die gebührende Beachtung gefunden hat.

Die Nutzanwendung der neueren diagnostischen Hilfsmittel zur Erkennung der typhösen Erkrankung im Kindesalter hat die alte Lehre von der Seltenheit des Typhus beim Kinde auf das empfindlichste erschüttert. Bisher konnte der infantile Typhus selten in der ersten Woche diagnostiziert werden; er blieb daher in einer größeren Anzahl von Fällen unerkannt. Elsner macht hierauf noch besonders aufmerksam. Es beginnt und verläuft die Krankheit beim Kinde nicht selten unter ganz verschiedenen Zeichen. So sagt schon Gerhardt in seinem klassischen Handbuch: „Keine Krankheit kann so verschiedenartige Masken im Beginn vornehmen. Sie beginnt unter dem Bilde des Magenkatarrhs, des Darmkatarrhs (mit Diarrhoe und Leibschmerzen), der Perityphlitis, Angina, Pneumonie, Meningitis."

Daß schon der Fieberbeginn sich wenig an die dem Typhus eigene Norm hält, ist schon wiederholt betont worden. Plötzliche Temperatursteigerungen bilden bei kleineren Kindern sogar die Regel. Abt konnte dies an einem größeren Material bestätigen. Dabei waren Konvulsionen und Delirien im allgemeinen selten, desto häufiger aber Erbrechen. Auch Kopfschmerz und Schüttelfrost wurden im Beginn der Krankheit beobachtet. Im Gegensatz zu dieser Seltenheit der Initialdelirien ist die von anderen Autoren betonte, häufig auftretende Schlafsucht auch von mir des öfteren beobachtet worden. Dieselbe

schwindet aber bald bei konsequenter Bäderbehandlung und hat keine größere pathognostische Bedeutung.

Durchfälle pflegen beim kindlichen Typhus im ganzen etwas häufiger zu sein als bei Erwachsenen. Auffallend sind auch die häufigen Klagen über Leibschmerzen. Tritt Meteorismus auf, so kann er differentialdiagnostisch bei meningitischen Zuständen von Wert sein.

Eine wichtige Frage ist die, wie sich in Anbetracht der Regellosigkeit des Beginns und des Verlaufs die „Kardinalsymptome" verhalten und welchen Vorteil die Frühdiagnose aus ihnen schöpfen kann.

Zunächst die Serumreaktion. Dieselbe hat sich nach den vorliegenden Untersuchungen, welche allerdings erst in spärlicher Anzahl gemacht worden sind, durchaus bewährt (Josias und Tollemer, Nobécourt und Voisin, Siegert, Jürgens, Blackader, Musser, Pfaundler, Abelmann, Milton Gershel, Chapin, Griffith u. A.). Sie tritt nahezu ausnahmslos auf und fehlt bei typhusgesunden Kindern. Auch scheint sie hier als Frühsymptom mit größerem Vorteil benutzt werden zu können, da sie durchweg etwas früher, als es bei Erwachsenen der Fall ist, auftritt. Einige Male wurde sie z. B. schon am 5. Krankheitstage beobachtet. In einer nicht geringen Anzahl von Fällen war sie allein diagnostisch entscheidend. Selbst bei Säuglingen findet sich meist eine starke Reaktion. Daß sie aber auch einmal versagt, beweist der Fall von Jürgens, in welchem bei einem 3jährigen Kinde mit negativer Reaktion durch den Bazillennachweis in den Fäces die Typhusdiagnose gesichert war.

Es ist namentlich der Agglutinationsprobe zu verdanken, wenn jetzt feststeht, daß Kinder in den ersten Lebensjahren viel häufiger an Typhus erkranken, als man bisher annahm (cf. Morse). In den Typhusmonaten muß uns daher jeder akut auftretende, fieberhafte Darmkatarrh von vornherein als typhusverdächtig erscheinen; ganz besonders ist das der Fall, wenn eine Typhusepidemie herrscht und Infektionsgelegenheit vorhanden ist. Manche Fälle von „Brechdurchfall" werden sich dann als Typhus entpuppen und manches gastrische Fieber auf natürlichere Weise erklären lassen.

Prophylaktisch empfiehlt sich auf alle Fälle, den Entleerungen derartig verdächtiger Patienten eine größere Sorgfalt in bezug auf Desinfektion und Vernichtung angedeihen zu lassen.

Die Diagnose wird erleichtert durch Auftreten eines Milztumors und der Roseola; namentlich letztere kommt beim Säugling ebenso vor wie beim Erwachsenen, wie der in seinem neuen Lehrbuch erwähnte Fall (7 monatlicher Säugling) von Heubner beweist. Sie fehlt aber meistens bei den leichteren Formen, deren frühzeitige Erkenntnis daher unter Umständen besondere Schwierigkeiten machen kann. Und

gerade diese Formen entsprechen dem bisherigen „gastrischen Fieber". Hier muß oft längere Zeit beobachtet werden, entweder bis die Gruber-Widal'sche Reaktion positiv wird oder bis die Dauer und Art des Fiebers, eine Leukocytenverringerung oder später ein etwa auftretendes Rezidiv auf die Typhusnatur hinweisen. Was das zeitliche Auftreten der Roseola anbelangt, so besteht hier kein großer Unterschied von dem geschilderten Verhalten beim Typhus Erwachsener. Abt beobachtete sie beispielsweise meistens am Ende der 1. Krankheitswoche.

Auf den Milztumor kann man sich beim Kinde nicht absolut verlassen. Schon Gerhardt bringt hierfür genügend Beläge. Meistens tritt er wohl in der 2. Hälfte der 1. Woche oder der 1. der 2. Woche auf, sein Nachweis auf perkussorischem Wege ist aber auch hier nicht immer leicht und erfordert einige Übung. Es gilt, so leise und zart wie möglich zu perkutieren.

Auch der kindliche Typhus zeichnet sich durch seine außerordentliche Mannigfaltigkeit, seinen Reichtum an den verschiedensten, oft unmittelbar ineinander übergehenden Formen und abweichenden Verlaufseigentümlichkeiten aus. Daher oft die Schwierigkeit einer einwandsfreien Diagnose.

Die schwere Form hat mit der abortiven eigentlich nur die mannigfachen Prodromalbeschwerden gemein: Müdigkeit, Verdrießlichkeit, Rücken- und Kopfschmerzen, Unlust zum Spiel und der Arbeit, Appetitlosigkeit u. dgl. m. Auch Nasenbluten eröffnet oft den Reigen. Dann beginnt das Fieber oft in der geschilderten Modifikation, so daß nach Heubner Temperaturen von 41,0 am Ende der 1. Woche nicht zu den Seltenheiten gehören.

Verhältnismäßig häufig sind auch im Beginn anginöse Beschwerden, eine ausgesprochene Angina catarrhalis oder sogar lacunaris ist sogar gar nicht so selten.

Das Verhältnis des Pulses zur Temperatur, die relative Verlangsamung des Pulses ist, wie schon oben hervorgehoben wurde, bei jüngeren Kindern nicht so typisch wie bei Erwachsenen. Ebensowenig hat die Dikrotie einen ausschließlich diagnostischen Wert, sie ist lediglich ein Fiebersymptom und dann in der Regel schon Ende der 1. Woche ausgesprochen. Der Puls ist meist frequent, oft macht sich auch eine geringe Irregularität geltend. Dabei macht eine abnorme Labilität der Herzaktion die Beurteilung noch schwieriger.

Auf die zahlreichen im Kindesalter beobachteten Komplikationen und Abweichungen im weiteren Verlauf der Krankheit einzugehen, ist hier nicht der Ort, da es sich für uns hauptsächlich um eine Erkennung der Krankheit in der 1. Krankheitswoche handelt.

Auch beim komplikationsfreien kindlichen Typhus

ist die Leukocytenzahl vermindert, wir haben beim Kinde sogar die niedrigsten von uns überhaupt beobachteten Werte gefunden. Wir sind geneigt, auch für den kindlichen Typhus der Leukopenie eine große diagnostische Bedeutung zuzusprechen, und stützen uns dabei auf unsere eigenen Erfahrungen, sowie auf diejenigen anderer, namentlich englischer und amerikanischer Autoren. Nur sind auf Grund des Blutbefundes Verwechslungen mit Miliartuberkulose, schwerer Sepsis und Masern möglich, während sich das Symptom bei der Unterscheidung Typhus einer- und Meningitis und Pneumonie andrerseits mit großem Vorteil verwerten läßt. Allerdings sprechen viele Beobachtungen dafür, daß die kindliche Leukopenie im allgemeinen etwas später in die Erscheinung tritt, als es beim Erwachsenen der Fall ist (cf. Abt).

George D. Head prüfte an einem großen Material das Verhalten der Leukocyten bei den verschiedensten Affektionen des Kindesalters. Auch er konstatierte eine pathologische Verminderung neben Typhus auch bei Tuberkulose und bei Influenza. Letztere scheint sich aber verschieden zu verhalten.

Sorgfältige Untersuchungen über die typhöse Leukopenie im Kindesalter verdanken wir außer Morse, Stengel and White u. A. noch Frank Spooner Churchill[1]); aus ihnen geht hervor, daß eine Leukopenie bei fieberhafter Allgemeininfektion unklarer Ätiologie von größerer diagnostischer Bedeutung ist, als wir es bei Erwachsenen gefunden haben. Tritt sie auch öfters nicht so früh auf, als bei Erwachsenen, so erscheint sie im Durchschnitt immer noch viel früher als die Gruber-Widal'sche Reaktion, und darin liegt eben das Wesentliche ihres Wertes. Sie ist trotz allem auch hier ein ausgesprochenes Frühsymptom.

Differentialdiagnostisch muß noch hervorgehoben werden, daß alle anderen Darmaffektionen des Kindes fast stets mit leichter Hyperleukocytose einhergehen. Es muß hier aber noch einmal auf die morphologischen Verschiedenheiten des normalen Blutes des Erwachsenen und des Kindesalters aufmerksam gemacht werden. Letzteres hat durchweg höhere Leukocytenwerte. Der normalen Leukocytenzahl der Erwachsenen von 5000—10 000 entspricht nach Carstanjen und Japha ein Leukocytenwert von 10 000—12 000 im ersten Jahrzehnt und von 13 500 im Säuglingsalter. Dementsprechend hat auch die Hyperleukocytose hier höhere Werte. Berücksichtigt man dies, so findet man bei jeder anderen gastrointestinalen Störung eine erhebliche Hyperleukocytose, welche nach Schlesinger einen starken

[1]) The blood in the typhoid of children; a clinical study. — Boston. med. and surgical Journal, June 25. 1903.

lymphocytären Charakter hat. Nur ist bei der Pädatrophie in seltenen Fällen einmal eine Hypoleukocytose beobachtet worden, und es scheint sich dann um ein ähnliches funktionelles Darniederliegen der blutbereitenden Organe zu handeln wie es bei schwerer Sepsis beispielsweise der Fall ist.

Zum Schluß möge es mir gestattet sein, mich in der Leukocytenfrage noch auf die Autorität Baginsky's zu berufen; dieser sieht ebenfalls in der wiederholten Blutuntersuchung ein vortreffliches differentialdiagnostisches Mittel in bezug auf die Entscheidung, ob Typhus oder eine andere fieberhafte Erkrankung, namentlich Pneumonie, vorliegt.

Über die Diazoreaktion beim kindlichen Typhus ist nichts Besonderes zu sagen, wir treffen hier dieselben Verhältnisse wie beim Typhus der Erwachsenen; daß auf Grund der Diazoreaktion ebenfalls Verwechslungen mit Miliartuberkulose und Masern unter Umständen vorkommen können, braucht kaum noch einmal erwähnt zu werden. Am deutlichsten ist sie beim Kinde wohl in der 2. Woche.

Heubner macht schließlich noch darauf aufmerksam, daß ihm oft bei der Typhusdiagnose in der 1. Woche die Beachtung der trockenen und rissigen Lippen gute Dienste geleistet habe. Auch das glänzend rote Aussehen der Zunge, das mit dem eines Stückes rohen Fleisches oft verglichen wird, kommt häufig zur Beobachtung, meist aber erst in der 2. oder 3. Woche.

Das von Bernard bekannt gegebene Frühsymptom beim Abdominaltyphus des Kindes bedarf wohl noch weiterer Nachprüfung. Dieser Autor fühlte bei vorsichtiger Palpation der druckempfindlichen Ileocoecalgegend stets 2—3 Intumeszenzen von der Größe und der Gestalt einer Haselnuß oder eines Taubeneies, die parallel zu der Achse des Körpers in Zwischenräumen von 1—2 cm in einer geraden Linie übereinander standen und deren Längendurchmesser mit der Achse des Körpers ebenfalls parallel verlief. Er konnte diese kleinen Tumoren schon am Ende der 1. Woche fühlen; dieselben verschwanden dann wieder nach 3—4 Tagen. Er hält die Intumeszenzen für die geschwollenen Lymphfollikel und empfiehlt deren Palpation zur raschen und sicheren Diagnose des kindlichen Abdominaltyphus. Die Solitärfollikel sind allerdings in gleicher Weise wie die Mesenterialdrüsen beim kindlichen Typhus in der Regel stärker geschwollen als beim Erwachsenen. Griffith hat hierauf noch besonders aufmerksam gemacht. Wie erwähnt, liegen weitere Mitteilungen über den Bernard'schen Befund nicht vor, es empfiehlt sich daher, in einschlägigen Fällen (dünne Bauchdecken, kein Meteorismus) wohl einmal auf diese palpablen Veränderungen zu achten, dabei aber eine

Verwechslung mit Scybala zu vermeiden. Außerdem erscheint die Palpation, namentlich in vorgerückteren Fällen, nicht ganz gefahrlos. —

In zweifelhaften Fällen wird, wie auch beim Typhus Erwachsener schließlich nur eine mehrtägige Beobachtung und der weitere Krankheitsverlauf die Diagnose entscheiden.

Die allen anderen bakteriologischen Untersuchungsmethoden voranzusetzende bakteriologische Blutuntersuchung wird wegen der Schwierigkeit der Blutentnahme oft unmöglich sein, namentlich ist das im Säuglingsalter der Fall.

Frühdiagnose der Rezidive.

Nicht unnütz erscheint mir als Anhang zur klinischen Frühdiagnose eine kurze Besprechung der Frühdiagnose der Rezidive.

Es ist für die Weiterbehandlung eines Typhus ja keineswegs gleichgültig, ob wir ein auftretendes Rezidiv rechtzeitig oder zu spät erkennen.

Man redet ganz allgemein von einem Rezidiv, wenn nach der Entfieberung die Krankheit noch einmal wieder aufflackert und sich in ähnlicher mehr oder weniger schwerer Weise wiederholt. Das kann der Fall sein einige wenige Tage nach völliger Entfieberung, es können aber auch Wochen zwischen letzterer und der abermaligen Temperatursteigerung, dem ersten Zeichen des Rückfalls, liegen.

Wie steht es nun mit der Prognose eines Typhus in bezug auf das Eintreten eines Rezidivs? Werden wir namentlich nach der Entfieberung imstande sein, ein Rezidiv vorauszusagen oder nicht? Und schließlich, werden wir schon am ersten Tag der abermaligen Temperatursteigerung imstande sein, die Rezidivnatur desselben zu erkennen, resp. andere Ursachen aufzudecken (Abscesse, Ohreiterungen, Hypostasen oder dergl.)?

Daß das Erscheinen eines Rezidivs oft im Zusammenhang steht mit einem Diätfehler — namentlich wird die zu frühe Verabfolgung fester Speisen angeschuldigt —, ist eine Annahme, welcher bislang von den meisten gehuldigt worden ist. Richtig ist, daß innerhalb der ersten fieberfreien Tage häufig nach dem ersten Zwieback oder dergl., sei es post hoc oder propter hoc, das Fieber wieder beginnt, und auf alle Fälle empfiehlt es sich, in den ersten 14 Tagen noch recht vorsichtig zu sein. Auch Koprostasen, zu frühes Aufstehen, ferner Gemütserregungen, wie Überraschungen, Ärger, Kummer, Freude usw., haben entschieden einen Einfluß auf die Fieberbewegung.

Aber auch bei Vermeidung aller dieser etwaigen Schädlichkeiten treten die Rezidive in vollkommen unberechenbarer Weise auf. Man kann noch so vorsichtig sein und noch solange bei streng flüssiger und dünnbreiiger Diät bleiben, eines Tages steigt die Temperatur — staffelförmig wie beim Beginn der Erkrankung —, und man steht vor einem Rezidiv. Unzählige Male ist es mir so passiert. Hiergegen hilft anscheinend weder Vorsicht in der Diät noch Fernhaltung äußerer störender Eindrücke.

Es ist das der Grund, weswegen manche Autoren eine zu große Vorsicht auch nach der Entfieberung für unnötig halten und von vornherein auf die sogenannte Typhusdiät in den ersten fieberfreien Tagen verzichten. Es steht außerdem fest, daß das Auftreten und die Häufigkeit der Rezidive gewissen von anderen Einflüssen unabhängigen Schwankungen unterliegt, welche je nach der Schwere der Epidemie, der Jahreszeit verschieden sind.

Was nun die erste Frage der Voraussage eines Rezidivs anbelangt, so dürfte dieselbe schon nach dem eben Gesagten größtenteils erledigt sein. Dazu kommt noch die Erfahrung, daß schwerere Typhen seltener, leichtere dagegen oft besonders häufig schwere Rezidive bekommen. Ja, wie Curschmann mit Recht hervorhebt, können nach unausgebildeten Formen wie dem Typhus levissimus, abortivus oder ambulatorius schwere, länger dauernde Rezidive auftreten und Beschorner fand direkt, daß leichte Stammtyphen ganz besonders häufig schwere Rückfälle machen.

Einige Zeichen gibt es nun aber doch, deren wir uns bei der Voraussage eines Rezidivs nicht selten bedienen können, dahin gehört zuerst das Verhalten der Milz. Es ist eine alte Erfahrung, daß Fälle, in denen die Milz noch nach der Entfieberung längere Zeit als vergrößert nachzuweisen ist, sehr leicht ein Rezidiv zu bekommen pflegen. Wir haben deshalb der Milz in der ersten Zeit der Entfieberung stets die größte Aufmerksamkeit zu schenken. Gerhardt hat als einer der ersten hierauf aufmerksam gemacht. So fand z. B. Beschorner noch in 34 % seiner Rezidivfälle eine Persistenz des Milztumors während der fieberfreien Zeit.

Allerdings treten die Rezidive häufiger auf, ohne daß sie die mangelhafte Rückbildung der Milz gewissermaßen als Vorboten vorausschicken.

Dann sei auch auf den oft durch Meteorismus usw. erschwerten perkussorischen und palpatorischen Nachweis eines Milztumors noch einmal aufmerksam gemacht. Wo letzterer aber sicher nachgewiesen werden kann, ist besondere Vorsicht nötig in der steten Erwartung eines kommenden Rezidivs; andrerseits muß aber auch hervorgehoben

werden, daß wenn auch weniger häufig, das Rezidiv auch einmal trotz dauernder Vergrößerung der Milz ausbleiben kann.

Handelt es sich um eine bereits abgeschwollene und im Rezidiv wieder anschwellende Milz, so gelten bezüglich der diagnostischen Zuverlässigkeit des Milztumors hier dieselben Regeln wie bei der Ersterkrankung, wie ja auch das Rezidiv in seinem klinischen und pathologisch-anatomischen Verhalten vollkommen der ersten Erkrankung ähnelt. Dementsprechend ist erneuter Milztumor ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, das in der Regel in der 2. Hälfte der Rezidivwoche in die Erscheinung tritt, also durchschnittlich etwas früher als beim ersten Anfall (Curschmann).

Die Regelmäßigkeit seines Auftretens ist ebenfalls gleich derjenigen beim ersten Anfall (Weil vermißte ihn nur in 5 %, während ihn v. Ziemssen nahezu stets beobachtete (cf. Schmidt).

Nicht selten fehlt er vollkommen, oft wird er aber auch nachweisbar, während er bei der Erkrankung nicht nachgewiesen werden konnte. Und bei letzterem Verhalten sprechen wieder die verschiedensten den Nachweis beeinflussenden Faktoren mit.

Neben dem Verhalten der Milz in der Rekonvalescenz ist es noch Puls und Temperatur, welche ebenfalls nach der Entfieberung längere Zeit hindurch der sorgfältigsten Kontrolle bedürfen, da auch sie unter Umständen als Zeichen einer Rezidivgefahr angesehen werden können. Der Puls zeigt eine gewisse Labilität — wir haben dies von Curschmann betonte Verhalten des öfteren beobachten können —, er ist leicht beeinflußbar und durchweg frequenter, ohne daß wir es hier aber mit einem sicheren Merkmal für die Wiederkehr der Erkrankung zu tun haben. Jede kleine körperliche oder geistige Anstrengung kann ihn unverhältnismäßig in die Höhe schnellen. Tritt das Rezidiv dann ein, so kommt es nicht mehr zur Ausbildung der für den ersten Anfall charakteristischen relativen Pulsverlangsamung, sondern die Pulsfrequenz ist eine durchweg höhere. Hier pflegt also dann die Beobachtung des Pulses als diagnostisches Hilfsmittel für das bereits vorhandene Rezidiv zu versagen. Ähnlich ist es mit der Dikrotie, auch diese ist bei der Ersterkrankung im ganzen häufiger als beim Rezidiv. —

Die Temperatur sinkt beim typischen rezidivfreien Verlauf des Typhus bei der Entfieberung in der Regel einige Male unter die Norm, um letztere dann nach geringen Schwankungen dauernd einzuhalten. Sehr oft geht dem Ausbruch des Rezidivs aber ein lebhafteres Schwanken der Temperaturkurve voraus, welches sich nicht bis in die subnormale Tiefe erstreckt. Beschorner sah unter seinen Rezidiven dieses Ver-

halten in 53,1 %, während subnormale Temperaturen in 46,9 % vorhanden waren.

Unter Umständen kann also das Fehlen der subnormalen Temperaturen nach der Entfieberung mit Vorteil auf die Voraussage eines Rezidivs verwertet werden.

Schließlich ist noch das Verhalten der Leukocyten in dieser Beziehung von einem gewissen Wert. Bei einem rezidivfreien Typhus ändert sich nämlich die Leukocytenzahl während des Verlaufs in dem Sinne, daß die im Beginn und während der Akme vorhandene Hypoleukocytose allmählich normalen Werten Platz macht; zur Zeit der Entfieberung finden sich sogar meist erhöhte Werte. Bleibt dieser Rückgang zur Norm mit den leichten über dieselbe gehenden Schwankungen aus, finden sich also noch nach der Entfieberung dauernd subnormale Werte, so haben wir immer des Eintretens eines Rezidivs gewärtig zu sein. Erst nach letzterem steigt dann die Zahl wieder zur normalen Höhe.

Berücksichtigen wir diese vier uns zur Verfügung stehenden, natürlich nur bis zu einem gewissen Grade zuverlässigen Zeichen, so werden wir nicht selten in der Lage sein, ein Rezidiv vorauszusagen oder wenigstens die Möglichkeit des Auftretens in Erwägung zu ziehen.

Im übrigen ist das erste, womit der Rückfall selbst sich uns bemerkbar macht, das staffelförmige Ansteigen der Temperatur. Zuerst ist die Abendtemperatur um ein weniges höher als am Tage zuvor, das gleiche zeigt die nächste Morgentemperatur, und so geht es weiter, bis die Höhe, die „Badetemperatur“, wieder erreicht ist und der ganze Prozeß sich klinisch und anatomisch wiederholt.

Dieses Ansteigen der Temperatur pflegt aber beim Rezidiv in der Regel etwas schneller zu erfolgen als bei der Ersterkrankung. Es sind hier aber die verschiedensten Variationen möglich, so daß es verkehrt wäre, irgendwelche Regeln oder Typen aufstellen zu wollen.

Auch plötzliche, nicht selten unter Schüttelfrösten einsetzende Temperatursteigerungen kommen vor, sie sind sogar häufiger als beim Beginn der Erkrankung. Es ist dann die frühzeitige Erkennung des Rezidivs allein aus der Temperaturkurve sehr schwierig. Abscesse, Thrombosen, pneumonische Herde, Mittelohreiterungen, Pleuritis u. dgl. mehr, sind dann differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen. Auch hier kann die Blutuntersuchung dann oft von Entscheidung sein: da alle Komplikationen, wie wir oben gesehen haben, mit erhöhten Leukocytenwerten einhergehen, wird eine Hyperleukocytose ein unkompliziertes Rezidiv ausschließen können.

Es bewährt sich also gerade in solchen Fällen wieder die Blutkörperchenzählung unter Vorbehalt der schon oben gemachten Einschränkungen.

Anders ist es mit der Serumreaktion. Da diese noch lange in der Rekonvalescenz, ja oft noch viel länger bestehen bleibt, so ist sie für die Diagnose des Rezidivs nicht zu verwerten, und Fälle, in denen sie während der Ersterkrankung nicht vorhanden war, im Rezidiv aber erst auftrat, sind ja vereinzelt beobachtet, sie gehören aber zu den Seltenheiten.

Ob die Beobachtung von Savage — eine deutliche Abnahme der Agglutinationsfähigkeit des Blutes im Verlaufe des Typhus weist auf das Auftreten eines Rezidivs hin — sich bestätigt, müssen Nachuntersuchungen lehren. Notwendig sind dazu nahezu tägliche Blutuntersuchungen, was für Arzt und Patient gleich lästig erscheint und für den Praktiker vollends unausführbar ist. Dasselbe gilt in bezug auf die von Dombrowski betonten Verhältnisse; derselbe fand bei wiederholten Untersuchungen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Typhusrezidiven und der Dauer des Agglutinationsvermögens des Serums.

Dagegen pflegt die Roseola auch beim Rezidiv in ähnlicher Häufigkeit wie bei der Ersterkrankung aufzutreten und beansprucht daher auch hier einen hohen diagnostischen Wert; oft entscheidet sie allein die Diagnose.

Curschmann fand sie zweifelhaft oder fehlend in 23,7 % seiner Fälle, ähnlich Weil (25 %), während Steinthal 41 % angibt. Dazu kommt, daß sie im ganzen etwas früher als bei der Ersterkrankung aufzutreten pflegt, etwa zu Beginn der 2. Hälfte der Rezidivwoche. Vereinzelt tritt sie auch noch früher auf (1—3 Tag).

Sie kann im übrigen ähnlich variieren wie im Anfang, nur ist sie meist nicht so zahlreich. Dagegen kann sie mangelhaft entwickelt sein, im anderen Fall auch hämorrhagischen Charakter annehmen, auch Bläschenbildung im Rezidiv ist beobachtet worden.

Wir können also auch bei der Frühdiagnose des Rezidivs von gewissen Kardinalsymptomen reden und verstehen darunter vor allem das Fieber, den Milztumor, die Roseola und die Hypoleukocytose.

Allenfalls käme noch die Diazoreaktion hinzu, welche ebenfalls sehr häufig im Rezidiv wieder aufzutreten pflegt, aber auch hier nur in bedingter Weise diagnostische Schlüsse gestattet. Es sei in dieser Beziehung auf das oben Gesagte verwiesen. Sie ist auch zur Vorhersage des Rezidivs benutzt worden. Krokiewicz kommt auf Grund zahlreicher Untersuchungen des Urins von Typhösen zu dem

Schluß, daß, solange die Diazoreaktion im Harn nachweisbar ist, der typhöse Prozeß noch nicht als im Ablaufe begriffen angesehen werden kann. Das Auftreten der Reaktion während der Rekonvalescenz soll ein Rezidiv voraussagen.

Wir haben im großen und ganzen mit der Reaktion beim Rezidiv nicht viel anfangen können.

Das Verhalten des Stuhlganges im Rezidiv ist so unregelmäßig und so wenig typisch, daß es für die Frühdiagnose desselben belanglos ist. In der Regel besteht in dieser Zeit eine mäßige, oft sogar hartnäckige Obstipation.

Die bakteriologischen Fäces- und Blutuntersuchungen im Rezidiv besitzen wohl einen hohen wissenschaftlichen, aber einen geringeren praktischen Wert in bezug auf die Diagnose.

Erstere sind namentlich in letzterer Zeit mit den noch zu besprechenden zuverlässigeren Methoden häufiger angestellt worden hauptsächlich zur Entscheidung der Frage, wie lange noch nach der Ersterkrankung entwicklungsfähige und damit infektiöse Bazillen mit den Fäces ausgeschieden werden. Es hat sich da gezeigt, daß das nicht selten noch geraume Zeit nach der Entfieberung der Fall ist (Koch u. A.).

Der Befund von Bazillen im Stuhl ist also nicht für die Diagnose eines Rezidivs zu verwerten.

Anders ist es wohl mit den bakteriologischen Blutuntersuchungen zum Zweck einer frühzeitigen und schnellen Rezidivdiagnose.

Das Auftreten der Roseola macht es ja schon an und für sich wahrscheinlich, daß zu dieser Zeit ebenso wie bei der ersten Erkrankung sich Bazillen im Blute nachweisen lassen müssen, sei es durch Anstrich und Abkratzen der Roseolen oder im Venen- oder Milzblut.

Hewlett fand bei seinen Blutuntersuchungen, daß die Bazillen für gewöhnlich während der 3. Woche aus dem Blut verschwinden, um dann ziemlich regelmäßig im Rezidiv wieder aufzutreten. Er konnte sie dreimal während eines Rückfalles nachweisen.

Im allgemeinen sind derartige Untersuchungen noch nicht häufig gemacht und auch mir selbst fehlen hierüber die notwendigen Erfahrungen.

Daß die Rezidive oft ähnlich wie die Ersterkrankungen im Verlaufe sich an keine Regeln binden, sondern nicht selten ebenso atypisch sich abspielen, wie sie beginnen können, braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden. Abgekürzte, abortive Formen trifft man sogar besonders häufig. Oft kann eine eintägige Temperaturerhöhung in

der fieberfreien Zeit bei Ausschluß aller fiebererregenden Komplikationen kaum anders als im Sinne eines abortiven Rezidivs gedeutet werden.

Derartige verdächtige Störungen der Rekonvaleszenz sind daher auch beim Fehlen aller erwähnten Symptome im Interesse des Patienten lieber als Rezidive aufzufassen und dementsprechend zu behandeln.

Die bakteriologische Frühdiagnose.

Bei Besprechung der bakteriologischen Frühdiagnose begeben wir uns auf ein Gebiet, welches dem internen Kliniker zum Teil etwas ferner liegt, da es sich meist um erhebliche technische Schwierigkeiten handelt, welche nur mit Aufwand von viel Zeit und Mühe und mit Hilfe besonderer Hilfsapparate überwunden werden können. Es ist daher seit langem die Domaine der eigentlichen Bakteriologen und Hygieniker, welche unausgesetzt sich bemühen, die Methoden soweit zu vervollkommnen, daß sie auch für den praktischen Gebrauch geeignet sind und dann zur Unterstützung der klinischen Diagnose dienen können.

Wir werden im folgenden zu untersuchen haben, wie weit wir diesem erstrebenswerten Ziele schon näher gekommen sind.

Da dieser Stoff auch in literarischer Beziehung schon die mannigfachste Bearbeitung von den berufensten Seiten gefunden hat, werde ich mich im allgemeinen kurz fassen und die meisten Methoden mehr referierend berücksichtigen. Nur einige neuere, welche mehr praktische Bedeutung haben, sollen auf Grund eigener Untersuchungen, ausführlicher besprochen werden.

Die hierher gehörige Literatur, welche nur zum Teil und nur soweit sie von praktischem Werte war, herangezogen ist, findet sich ausführlich in den Arbeiten von Lösener, Köhler, Menzer, Burdach, Rostoski, Neufeld (im Handbuch d. path. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann), Brion, Gebauer, Hagemann u. A.

Es ist das unbestreitbare Verdienst Gaffky's, die Bedeutung des bereits von Browicz im Darmkanal, in der Milz, den Nieren und im Herzfleisch gesehenen, von Eberth und Koch speziell nachgewiesenen Typhusbacillus erkannt und seine Spezifität bewiesen zu haben.

Wenn nun auch das erste Postulat, welches man in bezug auf die Spezifität eines Krankheitserregers stellen muß, nämlich das ausnahmslose und ausschließliche Vorkommen ein- und desselben Mikroorganismus bei ein- und derselben Krankheit, nicht ganz erfüllt ist in dem Sinne, daß bei allen bislang daraufhin untersuchten Fällen der Nachweis des Bacillus in den Fäces, im Blut oder in den Organen gelang, so zweifelt zur Zeit doch niemand daran, daß wir in dem Typhusbacillus den spezifischen Erreger des Abdominaltyphus vor uns haben.

Der negative Ausfall mancher Untersuchungen hat lediglich seine Ursache in der Schwierigkeit des einwandsfreien Nachweises des Krankheitserregers.

Auf eine in neuerer Zeit zutage tretende Schwierigkeit in der Aufstellung exakter Begriffe hinsichtlich der Typhusspezifität muß aber von vornherein aufmerksam gemacht werden. Wir haben es im vorliegenden Falle lediglich mit der Frühdiagnose des Abdominaltyphus, d. h. der durch den Gaffky-Eberth'schen Bacillus hervorgerufenen Infektion zu tun. Nun haben neuere Forschungen aber ergeben, daß das gleiche Krankheitsbild mit all den mehr oder weniger typischen Symptomen, mit der ganzen klinischen Mannigfaltigkeit auch von einem oder vielmehr von einer Gruppe anderer mit dem Typhusbacillus zwar verwandten, aber doch kulturell streng von demselben zu unterscheidenden Bazillen hervorgerufen werden kann. Dementsprechend ist bereits von Bakteriologen und Klinikern von dem alten Abdominaltyphus die Gruppe des Paratyphus abgegrenzt worden. Ob sich eine derartige Abgrenzung auch für die Praxis empfiehlt, in erster Linie überhaupt durchführbar und zweckmäßig ist, ist zunächst noch eine offene Frage, welcher wir im folgenden noch näher treten werden.

Zuvor soll uns die bakteriologische Frühdiagnose des Abdominaltyphus durch den Nachweis des Typhusbacillus beschäftigen.

Hier erhebt sich aber nun sofort schon eine neue Schwierigkeit. Wie steht es mit der zweiten Forderung hinsichtlich der Spezifität der Infektion, dem nachweisbaren Fehlen des spezifischen Infektionserregers bei anderen Erkrankungen und bei Gesunden? Wir übergehen bei der Beantwortung dieser Frage den diagnostischen Wert bakteriologischer Befunde von Seiten der Pathologen in den Organen, im Blut, in Exsudaten und betrachten dieselbe lediglich vom klinischen Standpunkte aus.

Dabei ist nun zweierlei streng zu unterscheiden: der Nachweis des Erregers aus Blut, Gewebssaft und Organen und die bakteriologische Untersuchung der Ausscheidungen des Kranken.

Die erstere Methode, welche sich beim Typhus auf die Unter-

suchung von Venenblut und von aus Roseolen und Milz (Milzpunktion) gewonnenem Gewebssaft bezieht, wird zurzeit von allen Autoren als vollkommen einwandsfrei und beweisend für die Diagnose angesehen.

Einerseits werden im gesunden Blut und in den gesunden Organen derartige Keime vermißt und andererseits ist bei positiven Bazillenbefunden das Krankheitsbild ein derartig ausgeprägtes, daß es auch klinisch in die Augen fällt.

Anders ist es mit der Untersuchung der Ausscheidungen, speziell mit der bakteriologischen Fäcesuntersuchung, welche ja für die Frühdiagnose besonders in Betracht kommt.

Dank der gerade in die neuere Zeit fallenden Vervollkommnungen der bakteriologischen Untersuchungsmethoden haben sich unsere Anschauungen über diesen Punkt etwas ändern müssen. Infektion oder, was für uns dasselbe ist, Besiedelung des Organismus mit dem Krankheitserreger und Krankheitsbegriff darf keinesfalls mehr als identisch angesehen werden. Mehr wie je muß der wechselnden Virulenz der Mikroorganismen und der Individualität der befallenen Organismen Rechnung getragen werden. Ein Typhusbacillus macht niemals stets die gleichen Veränderungen, er kann z. B. auch zu Eiterungen in den verschiedensten Geweben Veranlassung geben, in gleicher Weise wie er eine Sepsis hervorrufen kann; er kann aber auch als vollkommen unschädliches Stäbchen ohne eine Spur von Reaktion von seiten des „besiedelten“ Individuums den Intestinaltractus des letzteren passieren und sich dann in den Fäces nachweisen lassen. Derartige Beobachtungen sind häufig in vollkommen einwandsfreier Weise gemacht worden. Koch selbst berichtet über solche vermittels des v. Drigalski und Conradi'schen Nährbodens gemachten Befunde.

Wir können uns letztere kaum anders als durch die Annahme einer „natürlichen Immunität“ erklären, wenn wir auch über das Wesen der letzteren noch keine allseitig befriedigende Vorstellung haben. Doch schreiten die Fortschritte auf diesem schwierigen Gebiete gerade in letzter Zeit so rüstig vorwärts, daß eine Aufhellung des noch vorhandenen Dunkels wohl in Aussicht steht. Eine ausführliche Besprechung dieser Forschungen fällt aber nicht in den Rahmen dieser Bearbeitung.

Für uns genügt die Tatsache, daß es sichere Fälle von positivem Bazillenbefund bei Gesunden gibt. „Daraus folgt, daß der Bazillenbefund nicht allein zur Diagnose berechtigt, sondern nur in Verbindung mit dem pathologischen und klinischen Syndrom kann die bakteriologische Untersuchung für die Diagnose verwertet werden“, sagt Juergens in seiner lesenswerten neueren Abhandlung über die Ätiologie und Pathogenese des Abdominaltyphus.

Wenn wir dies berücksichtigen, so ergibt sich trotzdem noch eine hohe diagnostische Bedeutung der bakteriologischen Fäcesuntersuchungen und es ist wohl zu verstehen, daß sich eine überreiche Literatur mit diesem Thema schon seit längerem beschäftigt.

Bevor wir dieselbe in bezug auf die Frühdiagnose, ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu machen, kurz berücksichtigen, müssen wir der Frage noch näher treten, auf welchem Wege der Infektionserreger in den Körper eindringt, wie schnell und wie intensiv er sich in demselben vermehren, und wann er frühestens in den Ausscheidungen nachgewiesen werden kann.

Naturgemäß rechnen wir dabei nur mit dem Typus der Krankheit.

Es ist eine allgemeine anerkannte Tatsache, daß der Verdauungstractus nahezu die ausschließliche Eingangspforte für das Kontagium bildet. Auf anderem Wege wie durch Wundinfektion, durch Inhalation von bazillenhaltigem Staub etc. überträgt sich die Krankheit nur äußerst selten. Derartige Fälle sind stets als Ausnahmen anzusehen. Auch bei etwaigen Inhalationen kann stets noch nebenbei eine Aufnahme durch den Verdauungsapparat stattfinden. Die in den Magen gelangten Keime finden hier nun zunächst Bedingungen, welche ihrer Weiterentwicklung nicht besonders günstig sind. Während das Pepsin keinen nennenswerten Einfluß auf eine Abschwächung der Virulenz der Bazillen zu besitzen scheint, müssen wir der Salzsäure doch einen solchen wenn auch nur in mäßigem Grade zuerkennen, wie es auch in vitro angestellte Versuche bestätigt haben. Allerdings ist die durch letztere hervorgerufene Entwicklungshemmung keine so hochgradige wie es bei dem viel empfindlicheren Choleravibrio der Fall ist. Sehr wesentlich ist dann auch die Motilität des Magens und sein Füllungszustand. Ein motorisch gut funktionierender Magen befördert die pathogenen Keime so schnell weiter, daß sie durch den kurzen Aufenthalt in dem sauren Mageninhalt nur wenig geschädigt zu sein brauchen und dann in dem ihnen günstigeren alkalischen Darminhalt ungeschwächt ihre Verderben bringende Wirkung entfalten.

Kommt dann noch ein voluminöser Speisebrei hinzu (Fett!), so können die Keime noch weniger mit der freien Salzsäure, die ja hier ausschließlich in Betracht kommt, in Berührung kommen.

Ist es schwer, diese Verhältnisse experimentell zu erforschen, da eine dem menschlichen Typhus ähnliche Affektion beim Tier nicht zu erzeugen ist, so spricht doch die klinische Erfahrung und Epidemiologie für einen derartigen Vorgang. Es ist nur selten die Beobachtung gemacht, daß Personen mit gestörter Magenfunktion, namentlich solche mit Hypochlorhydrie und Achylie leichter zur Typhuserkrankung neigen,

wie es sicher bei der Cholera der Fall ist. Bei letzterer ist ja das beste Prophylaktikum ein gesunder Magen.

Dagegen pflegen an Typhus vorwiegend jüngere kräftige Individuen mit gesundem Verdauungstractus zu erkranken. Es läßt sich das bei jeder Epidemie beobachten.

Im alkalischen Darminhalt findet dann vorwiegend die Vermehrung der Keime statt. Curschmann schildert den weiteren Vorgang folgendermaßen: „Aus dem Lumen des Darms scheinen die Bazillen alsbald in seine Wand einzudringen unter besonderer Bevorzugung der lymphatischen Apparate. Von hier aus verbreiten sie sich auf die entsprechenden Lymphdrüsen und danach durch den Blutstrom auf die Gewebe und Organe, die als vorwiegend bazillenhaltig bekannt sind.“ Die Zeit, in welcher dies geschieht, ist verschieden, sie richtet sich wieder nach den verschiedensten, schon öfters betonten Faktoren, namentlich der Virulenz der Keime und der Widerstandskraft, d. h. der Menge der bakteriziden Schutzkräfte des menschlichen Organismus. Jedenfalls sind die Bazillen schon in den ersten Tagen der Erkrankung mit Sicherheit in den Fäces nachgewiesen, wenn sie auch am zahlreichsten auf der Höhe der Erkrankung ausgeschieden werden und dann am leichtesten gefunden werden können.

Die motorische Funktion des Darms, das etwaige Vorherbestehen anderer katarrhalischer Zustände sind hier naturgemäß auch von Bedeutung, es ist daher auf die oben erwähnte Häufigkeit der Typhusstühle resp. diarrhöischen Entleerungen im Anfang der Erkrankung noch einmal hinzuweisen.

Die ersten Fieberbewegungen müssen wir als die Reaktion des Organismus auf das Eindringen der Bakterien in die Darmwand auffassen. Dahin gehört eine Beobachtung von Meyer (nach Jez zitiert): bei einem am 2. Krankheitstage gestorbenen Typhus fanden sich „in der Submucosa und den Zwischenmuskelschichten des Darmes mikroskopisch ganze Einlagerungen von Typhusbazillen; das Gesichtsfeld war von Hunderten von Bazillen übersäet“.

Der Nachweis von Typhusbazillen in den Fäces würde uns unter Umständen also eine Diagnose in verhältnismäßig frühem Krankheitsstadium ermöglichen. Hier türmen sich aber nun mächtige Schwierigkeiten auf, welche seit langem zu fortwährend neuen Untersuchungen und Entdecken neuer Methoden Veranlassung gegeben haben und noch geben.

Zunächst sind wir nicht imstande, den Typhusbacillus in gleich präziser Weise wie den Tuberkelbacillus von den übrigen in den Fäces vorkommenden größtenteils saprophytischen Bakterien tinktoriell zu unterscheiden.

Dann handelt es sich bei den Fäces um eine solche Menge von Bakterien der verschiedensten Art — 1 mg Kot enthält nach Eberle 33 Millionen Spaltpilze; die Menge der täglich ausgeschiedenen Bakterien wird auf 8800 Milliarden (Klein), das Gewicht der trocknen Bakterien auf 8 g (Strasburger) berechnet —, daß wir zum Zweck der Reinzüchtung nur mit kleinen Mengen von Material zu arbeiten gezwungen sind.

Schließlich haben wir es mit einem starken kulturellen Konkurrenten zu tun, dem Bacterium coli in seinen unzähligen Variationen, auf dessen Differenzierung vom Typhusbacillus es hauptsächlich ankommt.

Alle diese Schwierigkeiten machen es erklärlich, daß es vielen älteren Autoren überhaupt nicht gelang, Typhusbakterien aus dem Stuhl zu isolieren und daß es eine Zeit gab, in welcher es von namhaften Forschern direkt für unmöglich gehalten wurde, Typhusbazillen aus einem mit Typhus- und Colibakterien versetzten Wasser wiederzufinden (Nicolle, Chantemesse u. A.).

Gelingt es, alle diese Schwierigkeiten durch eine sichere, schnell arbeitende und auch praktisch anzuwendende Methode zu beseitigen, so hätten wir damit ein Mittel, welches die Frühdiagnose in willkommener Weise unterstützen würde und in manchen Fällen die durch das oben betonte öftere Versagen der klinischen Symptome entstehenden diagnostischen Zweifel beseitigen könnte, ganz abgesehen von seiner Bedeutung in regelwidrig verlaufenden, sog. atypischen Erkrankungsformen.

Was leisten nun die bislang bekannten Methoden in bezug auf die Diagnose überhaupt und speziell in bezug auf die Frühdiagnose?

Das alte Plattenverfahren, nach welchem die Typhusbazillen zunächst isoliert wurden, ist folgendes (ich folge hier den schätzenswerten Ausführungen von Menzer):

8—10 ccm schwach alkalischer Nährgelatine werden mit einer Öse Stuhl beschickt und von dieser Gelatine werden einige weitere Verdünnungen durch weitere Übertragungen von etwa 3—5 Ösen angelegt. Dann werden mit diesen geimpften Röhren Platten gegossen, welche darauf auf ca. 48 Stunden in den Brutschrank (21° C) kommen. Zu berücksichtigen sind nur oberflächliche Kulturen: dieselben stellen zarte transparente die Gelatine nicht verflüssigende Häutchen dar, welche unregelmäßig umrandet und im Centrum leicht gelblich gekörnt, regelmäßig angeordnete Furchen aufweisen, welche der Rippung eines Weinblattes entsprechen; hierdurch erscheinen die Kolonien nur verdächtig auf Typhus, denn das Bacterium coli macht ebenfalls nahezu die gleichen Häutchen. Es ist daher notwendig, die

typhusverdächtigen Kolonien abzuimpfen und sie noch auf besondere charakteristische Eigenschaften zu untersuchen.

Es kommt also hier, was die Zeit anbelangt, zu den bislang notwendigen zwei Tagen noch ein weiterer Zeitaufwand hinzu, der nicht unbeträchtlich ist, da nur die Erfüllung einer ganzen Reihe von Bedingungen die sichere Typhusdiagnose gewährleistet.

Nach Lehmann müssen folgende Eigenschaften vorhanden sein:

1. Kurzstäbchen bis Fadenform, lebhafte Eigenbewegung, reichliche lange peritriche Geißeln, Entfärbung nach Gram.

2. Weißes Häutchen auf Gelatine, die nicht verflüssigt wird.

3. Keine Gasbildung aus Trauben- oder Milchzucker in einer Schüttelkultur.

4. Gleichmäßige Trübung der Zuckerbouillon, im Gärröhrchen ohne Gasbildung. Keine Säurebildung aus Milchzucker, mäßige aus Traubenzucker.

5. Keine Milchkoagulation.

6. Fehlende Indolbildung in Peptonwasser.

7. Starke Agglutination durch spezifisches Serum.

8. Bildung von nicht mehr als 3,0 $^1/_{10}$ Normalsäure aus 10,0 Petruschky'scher Lakmusmolke (Colibakterien bilden über 8,0 in ca. 48 Stunden).

Lösener hält die letztere Methode für ein besonders wichtiges Glied in der Reihe der Differenzierungsmethoden, da sie stets gleichbleibende und positive Resultate liefert.

Es kommt hierzu noch das in letzter Zeit bewährte Verhalten gegenüber Neutralrot: Dasselbe wird vom Bact. coli aufgehellt, während der Typhusbacillus die Farbe unverändert läßt.

Nur wenn alle diese Bedingungen erfüllt sind, sind wir berechtigt, die bakteriologische Typhusdiagnose zu stellen.

Es erhellt hieraus das ungemein Zeitraubende und Mühsame dieser Untersuchungsmethoden, welche außerdem das Vorhandensein eines vollkommenen bakteriologischen Laboratoriums voraussetzen.

Bei einem ausgesprochenen Typhus wird daher jede Methode der bakteriologischen Stuhluntersuchung, welche außerdem noch zur sicheren Identifizierung die Erfüllung obiger neun Postulate nach sich zieht, weit zurückstehen vor der klinischen Krankenbeobachtung und den genauen Organuntersuchungen.

Anders ist es mit den Nährböden, welche Isolierung der typhusverdächtigen Keime, Fernhaltung anderer Keime und zugleich eine oder mehrere der eben genannten „Reaktionen“ miteinander vereinen. Hier kann es sich a priori um eine wesentliche Zeitersparnis handeln, ohne daß die Exaktheit des Resultats darunter leidet. —

Ich greife aus der Fülle der empfohlenen Nährböden die praktisch wichtigsten heraus.

Nach einigen vergeblichen Versuchen, welche wohl in einzelnen Fällen zum Ziele führten, aber doch sich meistens bald als unpraktisch und unsicher herausstellten (Kartoffelzüchtung von Gaffky, Kartoffelgelatine von Holz, Karbolgelatine von Chantemesse und Widal, Gefriermethode von Grawitz, Phenolgelatine von Lösener u. a.), wandte Elsner 1895 einen Jodkalinährboden an, welchem anfangs ein besseres Los teilzuwerden schien.

Die Methode war folgende: Gewöhnliche Gelatine wird mit einem Kartoffelauszug ($^1/_2$ kg auf 1 Liter Wasser) zusammengekocht, durch Zusatz von Normal-Natronlauge nach dem Holz'schen Verfahren auf einen bestimmten Säuregrad gebracht und dann mit 1 $^0/_0$ Jodkali versetzt.

Auf diesem Nährboden wachsen nun nach Elsner's Angaben die übrigen sonst so störenden Fäkalbakterien nahezu gar nicht, während das Bact. coli in seiner charakteristischen Weise wächst und der Typhusbacillus ein hiervon verschiedenes Wachstum aufweist. Derselbe bleibt nämlich im Gegensatz zum Coli in seinem Wachstum derart zurück, daß seine Kolonien nach 24 Stunden noch gar nicht sichtbar, erst nach 48 Stunden als kleine, hellglänzende, wassertropfenähnliche, äußerst fein granulierte Kolonien neben den großen, viel stärker granulierten, braun gefärbten Kolonien des Bact. coli erscheinen.

Elsner gelang es auf diese Weise, von 17 Fällen 15 mal den Typhusbacillus zu isolieren, in mehreren Fällen schon am 7. Tage, in anderen noch in der 6. Woche.

Die Identität der typhusverdächtigen Kolonien wurde dann jedesmal auf andere Weise festgestellt.

Während diesem Verfahren von Anfang an der Nachteil der Langsamkeit anhaftete, schien es doch zunächst sich im praktischen Gebrauch zu bewähren. Es fand wenigstens seine Bestätigung von Lazarus, welcher noch bei einem 41 Tage fieberfreien Rekonvaleszenten Bazillen finden konnte, ferner von Chantemesse, Richardson u. A.

Brieger machte namentlich auf die Wichtigkeit der Methode für die frühzeitige Diagnose eines drohenden Rezidivs trotz Nachlaß des Fiebers aufmerksam und Pollak hält ebenfalls die Elsner'sche Methode für einen wichtigen Fortschritt auch in klinischer Hinsicht. Letzterer vertritt indes schon den Standpunkt, daß es für einen bakteriologisch weniger geschulten Arzt schwer ist, den Nachweis untrüglich und möglichst rasch zu führen. Namentlich zieht die unumgängliche

genauere bakteriologische Differenzierung der verdächtigen Keime das Verfahren sehr in die Länge.

Jemma arbeitete ebenfalls nach der Elsner'schen Methode; er hatte in 33 Fällen 30 mal ein positives und nur 3 mal ein negatives Resultat. Seine Schlußfolgerungen sind ähnlich: „Die Langsamkeit, mit welcher die Typhuskeime zur Anschauung gebracht werden, ist ein großes Hindernis, wenn es wichtig ist, sofort zu wissen, ob es sich um eine Typhusinfektion oder um eine andere Krankheit handelt.“ Und nicht allein die Langsamkeit beeinträchtigte die Methode, es stellte sich nun auch bald eine gewisse Unzuverlässigkeit heraus.

Burdach und vor ihm schon Chizzola, Breuer, Curschmann, Haedke, Gruber, Kruse u. A. konstatierten, daß auch Coli mitunter, sowie ferner der Bac. faecalis alkaligenes und Vibrioarten wassertropfenähnliche Kolonien bildeten, welche dann von den Typhuskeimen gar nicht oder doch erst nach einigen Tagen zu unterscheiden waren.

Somit bestand nach wie vor ein großes Bedürfnis nach einer sicheren und schnellen Untersuchungsmethode.

Einen weiteren Versuch, demselben abzuhelfen, machte Piorkowski mit seinem 3,3 % Gelatineharnnährboden; zu 2 Tage altem, also alkalischem Harn vom spez. Gew. 1020 kommt ½ % Pepton und 3,3 % Gelatine. Das Ganze wird zweimal sterilisiert. Die Kultivierung erfolgt dann bei einer konstanten Temperatur von 22°. Auf diesem Nährboden sollen nun nach ca. 15 Stunden die Typhuskolonien lange spirillenartige Ausläufer aufweisen, während die Colikolonien höchstens höckerige Ausstülpungen und kleine Stacheln entwickeln. Piorkowski konnte mit dieser Methode in 40 Fällen Typhusbazillen nachweisen und zwar vom 3. Krankheitstage an bis 3 Tage nach Ablauf des Fiebers.

Auch hier schien es zuerst, als ob dieses auf den ersten Blick einfach erscheinende Verfahren einen großen Fortschritt in der Typhusdiagnostik bedeutete. So gewann Schütze in fünf Fällen eine sichere Diagnose schon nach 15—24 Stunden, auch Strada und Pasini loben das Verfahren auf Grund ihrer günstigen Resultate. Eine sehr eingehende Nachprüfung desselben verdanken wir Hayashikawa; derselbe hatte in 60—70 % befriedigende Ergebnisse insofern, als sich verdächtige Kolonien isolieren ließen. Dabei achtete er aber nicht so sehr auf die Auffaserung derselben an und für sich, als vielmehr auf Größe und Färbung der Kolonien sowie auf die Art der Faserung: für den Typhus charakteristische zarte Fasern, welche vielfach verwickelt und miteinander verflochten sind, außerdem betont er das langsame Wachstum des Typhus im Vergleich zu Coli.

Schwierig ist aber trotz der anscheinenden Einfachheit die Herstellung des Nährbodens und die Einhaltung der nötigen Temperatur und des gleichen Alkalescenzgrades. Das ist von vielen anderen Autoren, welche die Methode einer Nachprüfung unterzogen haben, gleichmäßig betont worden. Auch unsere Erfahrungen stimmen damit überein. Zunächst besteht die Schwierigkeit, den geeigneten Urin in kurzer Zeit nach Wunsch alkalisch zu machen und dann diesen Alkalescenzgrad längere Zeit mit gleichzeitiger Sterilität beizubehalten. Schon allein aus diesem Grunde dürfte sich das Verfahren, so interessant es vom biologischen Standpunkte auch ist, keineswegs für eine Verallgemeinerung im praktischen Leben eignen. Auch die Versuche, auf andere Weise die Alkalisierung des Harns zu erzielen, wie durch Zusatz von Ammoniumkarbonat (Clemm) oder durch Impfung mit Proteus vulgaris (Mayer), können die Brauchbarkeit der Methode nicht verbessern.

Dazu kommt, daß es auf diesem Nährboden sich keineswegs um ein vollkommen elektives Wachstum handelt, sondern, daß auch Übergangsformen vorkommen. Namentlich zeigt das Bact. coli ein ganz verschiedenes Wachstum, so daß es nicht selten dem Typhus identische Formen aufweist. Beweisend sind daher für Typhus höchstens ganz charakteristische Unterschiede, die aber gar nicht so häufig sind. Auf alle Fälle sind die Kolonien nie als sicher typhös anzusprechen, sondern nur als typhusverdächtig und dementsprechend in der erforderlichen Weise noch weiter bakteriologisch zu prüfen. Und damit fällt die ganze Bedeutung der Frühdiagnose vermittels dieser Methode in sich zusammen. Denn die weitere bakteriologische Untersuchung der Kolonien erfordert mindestens noch 24 Stunden. Zu den Forschern, welchen das Verdienst gebührt, diese Verhältnisse klargelegt zu haben, gehören Wittich, Unger und Portner, Menzer und Bischoff, Dakura, Peppler, Berends, Gebauer, Scholz und Krause, Barone, Ciaccio u. A.

Das Resultat aller dieser Nachuntersuchungen ist, um es noch einmal zu wiederholen, die Unbrauchbarkeit des Nährbodens für eine exakte Früh- und Schnelldiagnose, da die Täuschung etwa 30 % beträgt.

Das Verfahren büßt dadurch in seinem Wert als wichtige Bereicherung der bakteriologischen Untersuchungsmethoden und interessantes biologisches Phänomen gar nichts ein, und mit Rücksicht hierauf ist das Verdienst des Entdeckers ein vollkommen ungeschmälertes. —

Im Vergleich zu den beiden letzten Methoden sind von anderen Autoren empfohlene Verfahren von noch geringerer Bedeutung, was

die praktische Gebrauchsfähigkeit anbelangt, wenn auch einige davon durch Nachprüfungen bestätigt worden sind. Einige Beispiele seien noch angeführt.

Die gleiche Neigung des Typhusbacillus zu Rankenbildung benutzte Weil. Derselbe setzte zu Kartoffelbrei schwach alkalische Bouillon und 0,75 % Agar. Seine Angaben, daß auf diesem Nährboden die Typhusbazillen mit Rankenbildung, die Colibazillen dagegen ohne dieselbe wachsen sollten, wodurch in Verbindung mit der Widalschen Probe eine Diagnose in 22 Stunden ermöglicht werde, wurden indes bald von Jochmann, Menzer, Wendt u. A. widerlegt.

Als eine Modifikation des Piorkowski'schen Verfahrens ist das von Krause anzusehen. Letzterer wendet ein Agargelatinegemisch an (1 % Agar und 13 % Gelatine), welches bei 37° gerade so weich ist, daß die Ausläufer der Typhuskolonie ungehindert sich ausbreiten können; zu 100 ccm des Nährbodens kommen dann noch 0,3 % Milchsäure und 2,5 % Harnstoff. Nach 24—48 Stunden zeigen die Typhuskolonien dann charakteristische Ausläufer, während das Bact. coli tiefliegende Kolonien mit glassplitterähnlichem Hof bildet.

Eine ähnliche Konsistenz hat der von Hiß angegebene Nährboden; dieser Forscher wandte nämlich halbflüssige Kulturmedien an, welche bei einer Temperatur zwischen 30 und 40° halb erstarren. In diesen soll sich gleich der Beobachtung von Krause der Typhusbacillus durch Bildung fadenförmiger Kolonien auszeichnen. Der Nährboden besteht dabei aus Agar, Gelatine, Liebig's Fleischextrakt, Chlornatrium und Glukose. Eine sichere bakteriologische Diagnose soll hiermit innerhalb 36—48 Stunden möglich sein, eine Beobachtung, welche von Higley bestätigt wurde.

Weitere Methoden sind angegeben worden von Barsickow (Nutrosenährboden), Mankowski (Pilzdekokt mit Agar, Pepsin und NaCl, Färbung mit alkal. Säurefuchsin und wässeriger Indigokarminlösung), Kraus (mit 2 % Traubenzucker versetzter Glyzerinagar) u. A.

Bemerkenswerter scheint mir eine Mitteilung von Remy zu sein. Derselbe benutzte einen der Petermann'schen Kartoffelgelatine ähnlichen Nährboden mit Zusatz von doppeltphosphorsaurem Kali ohne Dextrin und Glykose. Wegen der von ihm erzielten guten Resultate (Isolierung von Bazillen aus dem Stuhl schon während der ersten Krankheitstage) sei das Verfahren ausführlicher wiedergegeben.

Zuerst werden im Mörser folgende Substanzen zusammen verrieben: Asparagin 6,0, Oxalsäure 0,5, Milchsäure 0,15, Citronensäure 0,15, Dinatriumphosphat 5,0, Kaliumsulfat 1,25, Chlornatrium 2,0. Alles wird dann mit 30,0 Pepton Witte oder Grübler in 1 Lit. Aqu. dest. in kochendem Wasser gelöst. Zu der noch heißen Flüssig-

keit kommen dann 120—150 g bester Gelatine und Sodalösung bis zur leichten Alkaleszenz. Dann wird zur Erzielung einer sauren Reaktion so viel $^1/_2$ Normal-Schwefelsäure zugesetzt, bis 10 ccm der Nährlösung zur Neutralisation mit Phenolphthalein als Indikator 0,2 ccm $^1/_2$ Normal-Sodalösung gebrauchen.

Darauf Umschütteln, nochmaliges Kochen ca. 10 Minuten lang, Filtrieren und Prüfen der Reaktion, die noch dieselbe sein muß. Eventuell wird korrigiert. Schließlich wird der Nährlösung noch 2,5 g Magnesiumsulfat auf 1 Liter zugesetzt, in Röhrchen abgefüllt und sterilisiert. Die Röhrchen sollen stets 10 ccm der Nährgelatine enthalten. Vor Gebrauch setzt man denselben noch zu: 1 ccm einer 35 $^0/_0$ igen Laktoselösung und 0,1 ccm einer 2,5 $^0/_0$ igen Phenollösung.

Die Fäces werden in Mengen von 0,2 ccm in 10 ccm destillierten Wassers aufgeschwemmt. Mit dieser Aufschwemmung werden die Röhrchen beschickt und Platten gegossen. —

Innerhalb von 2 Tagen wachsen auf diesem Nährboden Typhusbazillen in bläulich-weißen Kolonien, während die des Coli eine braungelbe Farbe annehmen. Die Identifizierung der typhusverdächtigen Keime geschieht dann durch Prüfung auf Agglutination der von denselben hergestellten Bouillonkultur vermittels eines vollwertigen Typhusserums. Die Resultate sind überraschend: in 3 Fällen war der Bazillenbefund das einzige Zeichen der Krankheit, während alle übrigen Zeichen, einschließlich der Serumreaktion, zur Zeit der bakteriologischen Untersuchung noch fehlten.

Nachprüfungen von seiten Page's bestätigten im allgemeinen diese Angaben: eine sichere Identifizierung war in 3 Tagen möglich. Weitere Bestätigungen dieser Mitteilungen bleiben noch abzuwarten. Jedenfalls scheint mir die Zahl von 23 Patienten mit 31 Stuhluntersuchungen bei weitem nicht zu genügen, um sie in einer so schwerwiegenden und schon so vielfach erörterten Frage der Veröffentlichung und Empfehlung zugrunde zu legen. Außerdem ist das Verfahren der Herstellung des Nährbodens, welches absichtlich ausführlicher wiedergegeben ist, ein außerordentlich umständliches und daher nur in besonderen Instituten anwendbar. Schließlich arbeitet der Nährboden für eine Schnelldiagnose zu langsam (3 Tage); in dieser Zeit wird in der Mehrzahl der Fälle auch die klinische Diagnose schon möglich sein.

Es wiederholt sich hier die vielfach gemachte Erfahrung, daß neuere Methoden in der Hand derjenigen, welche auf sie eingeübt sind, die nötigen Erfahrungen, Geduld und Zeit besitzen, wohl brauchbar

sind, daß sie aber nur selten der Allgemeinheit zugängig gemacht werden können.

Größere Bedeutung als das Wachstum auf den eben erwähnten Nährböden haben für die Frage der Differenzierung von Typhus- und Colibakterien entschieden einige andere Farbenreaktionen. Ihnen muß daher noch eine besondere Beachtung geschenkt werden. Auch hier muß ich in Ermangelung eigener Erfahrungen mich lediglich auf das Referieren beschränken.

Dahin gehört zunächst die Beobachtung von Zieleczky, daß ein Phenolphthalein-Nährboden durch Coli früher als durch Typhus entfärbt wird. Ein ähnliches Prinzip (Säurebildung) liegt dem Verfahren von Omelianski zugrunde.

Wolff bestätigt im allgemeinen diese Angaben, glaubt aber, daß die Methode sich für den klinischen Gebrauch weniger einbürgern würde, weil eine bestimmte Beobachtungszeit (bis 24 Stunden) erforderlich ist. Nach demselben ist infolge stärkerer Säurebildung beider Arten eine Differentialdiagnose schon unmöglich.

Anders ist es nun aber mit dem Neutralrotnährboden. Demselben kann nach den vorliegenden Mitteilungen ein differentialdiagnostischer Wert keineswegs abgesprochen werden. Vielmehr scheint es sich hier um eine charakteristische Reaktion zu handeln.

Rothberger fand, daß in gleicher Weise wie mit Saffranin auch mit Neutralrot gefärbte Nährböden durch Coli aufgehellt und fluorescierend gemacht werden. Typhus dagegen verändert den Nährboden nicht in der Weise, sondern läßt ihn eher tief burgunderrot erscheinen.

Diese Aufhellung des Nährbodens durch Bact. coli vollzieht sich in kurzer Zeit, in 12—24 Stunden, und ist unverkennbar. Daß die Methode brauchbar ist, haben viele Nachuntersuchungen von anderen Seiten, welche teilweise mit einigen Modifikationen verbunden waren, bestätigen können (Scheffler, Köhler, Du Mesnil, Hunter, Wolff u. A.).

Sie hat vor allen Dingen den Vorzug der Schnelligkeit und, wie es scheint, auch einer annähernden Sicherheit.

Es kommt ja bei allen bereits erwähnten Methoden ebenso wie bei den letzten noch zu besprechenden Nährböden darauf an, möglichst schnell zunächst die typhusverdächtigen Keime zu isolieren, um dann dieselben auf eine gleich möglichst schnelle und sichere Weise als Typhus zu erkennen. Und zu letzterem Zweck scheint sich nun die Neutralrotreaktion (am besten nach der Wolff'schen Modifikation) in Verbindung mit der Agglutinationsprobe vorzüglich zu eignen. Sie

dient somit zur Ergänzung der verschiedenen Isolierungsverfahren und hat dabei den Vorzug der mühelosen und leichten Anwendbarkeit.

Wolff verfährt folgendermaßen: er bringt 1—2 Tropfen einer 1—2 % igen Neutralrotlösung in 10 ccm Agar oder Traubenzucker-agar und überschichtet diesen mit Agar oder Gelatine, nachdem er eine Stichkultur angelegt hat.

Einer Modifikation dieses Nährbodens von Oldekop, wodurch eine Entfärbung schon nach 12 Stunden bei 37° erzielt wurde, sei ferner Erwähnung getan.

Es macht also unter Umständen diese Reaktion die Erfüllung einer Reihe der oben genannten Bedingungen bei der Identifizierung des Typhusbacillus überflüssig und erspart somit viel Zeit. Wir werden auf dieselbe später noch einmal zurückkommen.

Ich komme jetzt zu dem Verfahren, welches sich bislang als das beste von allen bewährt hat und welches sich daher zurzeit eines allgemeinen Gebrauches erfreut. Es ist das auf Anregung von Koch im Institut für Infektionskrankheiten von v. Drigalski und Conradi ausgearbeitete Verfahren. Dasselbe stützt sich darauf, daß Milchzucker bei Anwesenheit von Eiweiß in den Nährböden von Coli angegriffen wird, von Typhus aber nicht. Letzterer greift dafür zuerst das Eiweiß an. Als Indikator dient Lakmustinktur. Coli wird dann leuchtend rot, während die Typhusbazillen in zart blauen Kolonien wachsen. Es muß noch betont werden, daß zur Klarlegung dieses verschiedenen Verhaltens von Typhus und Coli gegenüber Eiweiß und anderen stickstoffhaltigen organischen Körpern die Untersuchungen von Proskauer und Capaldi bahnbrechend gewirkt haben, sowie daß die Säurebildung in Molken von Petruschky zuerst gefunden wurde. Ein ähnliches Prinzip liegt dem oben erwähnten Nährboden von Remy zugrunde.

v. Drigalski und Conradi setzten ihrem Nährboden außerdem noch 1 % Nutrose und Kristallviolett hinzu, letzteres, um andere Bakterien an der Entwicklung zu hindern, während die Typhusbazillen dadurch nicht gestört werden.

Die Herstellung des Nährbodens ist sehr schwierig und zeitraubend, so daß sie für den Praktiker kaum in Betracht kommt. Da es sich hier aber um die beste und bislang zuverlässigste Methode handelt, sei sie im folgenden kurz wiedergegeben:

Auf 750 g Fleisch bleiben 1000 ccm H_2O während etwa 20 Stunden stehen, dann wird unter Zusatz von 60 g Agar, 20,0 g Pepton (Witte), 20,0 g Nutrose, 10 g Kochsalz, ein schwach alkalischer Agar gefertigt, dem noch heiß 260 ccm kochende Lakmuslösung (nach Kubel-Tiemann) und 30 g chemisch reiner Milchzucker zugesetzt wird; nach dem Umschütteln werden 4 ccm einer heißen, sterilen

Lösung von 10% wasserfreier Soda und 20 ccm einer 0,1% Lösung von Kristallviolett B. Höchst in aqua dest. steril. hinzugefügt. Da alle Materialien siedend heiß zugesetzt werden, so ist der Nährboden steril.

Nachdem hiermit Platten gegossen sind, wird das Material in dünnflüssiger Form (fester Stuhl wird mit sterilisiertem Wasser verrieben) vermittels eines rechtwinkligen Glasstabes auf dem Nährboden zerrieben und zwar immer einige Platten hintereinander mit demselben Glasstab.

Nach 24stündigem Aufenthalt der umgekehrten Platten im Brütofen bei 37° sind die Kolonien in der oben angegebenen Weise gewachsen. Die Differenzierung der beiden Farben ist schön und deutlich.

Die weitere Prüfung der Kolonien geschieht dann am schnellsten auf Agglutination vermittels eines hochwertigen Serums und auf Neutralrotagar.

Die Autoren konnten in allen 50 untersuchten Fällen Bazillen finden, 4mal sogar bei unsicherer klinischer Diagnose. Koch hebt hervor, daß mit dieser Methode eine zuverlässige Diagnose in einem viel früheren Stadium, als es mit dem Widal'schen Verfahren möglich ist, gestellt werden kann. Er fand auf diese Weise Bazillen in einzelnen Fällen schon in den ersten Tagen der Erkrankung, in einem Fall von Laboratoriumsinfektion sogar schon am zweiten Erkrankungstage. Für gewöhnlich ließen sich die Bazillen aber weniger oft im Beginn der Erkrankung nachweisen, vielmehr gewöhnlich am Ende der 2. Krankheitswoche.

Daß wir es hier mit einer Methode zu tun haben, welche allen bisherigen weit überlegen ist, haben zahlreiche Nachprüfungen vollauf bestätigt. Sie leistet so viel, wie man unter diesen Umständen von einer derartigen Methode überhaupt verlangen kann und verdient die weiteste Verbreitung. Nur muß nochmals betont werden, worauf ja auch von Anfang an aufmerksam gemacht wurde, daß unter allen Umständen eine weitere Prüfung der blauen, typhusverdächtigen Kolonien notwendig ist. Ähnliche Kolonien bilden nämlich gewisse Alkalibildner, die Ruhrbakterien, einige Paratyphusarten u. dgl., z. B. sieht der B. paracoli infolge weniger intensiver Säurebildung erst am 3. Tage dem Coli gleich. Gerade in letzterem Fall bewährt sich dann die Neutralrotprobe recht gut, da das Neutralrot von dem Paracoli aufgehellt wird (Kayser).

Wir haben auch dies Verfahren einer klinischen Nachprüfung unterzogen. Der Nährboden wurde genau nach Angabe hergestellt und uns dank der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Pfeiffer zur Verfügung gestellt. In vielen Fällen gelang uns der sichere Nachweis der Bazillen, in anderen machten Übergangsformen die sofortige Entscheidung unmöglich, besonders schwierig gestaltete sich aber die Untersuchung eines Gemisches aus Fäces und Bouillonkulturen von Typhus, Coli, Paratyphus (mehrere Stämme) und Paracoli. Hier

entschied lediglich Agglutination und Neutralrot resp. die übrigen Proben.

Ähnlich sind die Resultate von Klinger's Nachprüfungen. Derselbe beobachtete, daß unter Umständen auch das Bact. coli in typhusverdächtigen bläulichen Kolonien wachsen kann.

Arbeiten von Behla, Proca und Musehold bringen im allgemeinen Bestätigungen, auch Krause und Stertz halten die Methode für außerordentlich brauchbar, vorausgesetzt, daß die verdächtigen Bazillen noch den übrigen Methoden (Prüfung auf Eigenbewegung, Agglutination, Vergärung von Traubenzucker, Säurebildung in Lakmusmolke, Verhalten in Neutralrotagar) unterworfen werden.

Im günstigsten Falle ist für diese Reaktionen nun die Zeit von 24 Stunden noch erforderlich, wodurch die Diagnose ja wesentlich an Sicherheit gewinnt, aber auch sehr in die Länge gezogen wird; sie dauert dann im ganzen volle 2 Tage.

Daß das Drigalski'sche Verfahren das Bedürfnis nach einer sicher arbeitenden Methode des Typhusbazillennachweises in den Fäces in Anbetracht der vorhandenen Mängel (Schwierigkeit der Unterscheidung von Typhus-, Paratyphusbazillen und alkalibildenden Bakterien) nicht befriedigt, erkennt man auch aus dem fortgesetzten Suchen nach vollkommeneren Methoden. Wenn auch die Drigalski'sche Platte das beste leistet, was bislang möglich war, so erscheinen trotzdem weitere Verbesserungen nicht ausgeschlossen.

Da es mir auf eine Prüfung aller praktisch etwa in Betracht kommenden Methoden ankam, habe ich auch die neuesten berücksichtigt. Hierher gehört in erster Linie der Nährboden von Endo, der vor dem Drigalski'schen zunächst den Vorteil der viel einfacheren Herstellung hat. Er besteht aus 1000 ccm neutralisiertem Agarnährboden (3 % Agar), 10 g chemisch reinem Milchzucker, 5 ccm alkohol. Fuchsinlösung, 25 ccm 10 %iger Natriumsulfitlösung und 10 ccm 10 %iger Sodalösung.

Seine Zubereitung ist nach Endo folgende:

500 g von zerhacktem Rindfleisch werden mit 10 g Pepton, 5 g Kochsalz und 30 g Agar in 1 Liter Wasser gekocht. dann filtriert und neutralisiert, darauf kommen nochmals 10 ccm einer 10 %igen Sodalösung hinzu, um zu alkalisieren. Darauf Zusatz von Milchzucker und Fuchsin in Lösung, wodurch der Nährboden eine rote Färbung bekommt. Durch Zusatz von Natriumsulfitlösung wird der Nährboden allmählich wieder entfärbt, er wird aber erst wieder ganz farblos, wenn der Agar erstarrt ist. Nach Abfüllung des Nährbodens in Reagensgläser (je 15 ccm) wird 30 Minuten lang im Dampfapparat sterilisiert.

Im besonderen ist noch erforderlich, daß der Milchzucker chemisch rein ist, daß die Natriumsulfitlösung entweder in einer gut geschlossenen Flasche aufbewahrt oder zum Gebrauche frisch zubereitet wird, daß die alkoholische Fuchsinlösung

vorher filtriert wird, und daß der Nährboden im Dunkeln aufbewahrt wird, da er sonst beim Lichtzutritt allmählich eine rote Färbung annimmt.

Vor Gebrauch werden Petri'sche Schalen gegossen, dieselben bleiben an staubfreiem Ort 15 Minuten offen stehen, bis der Nährboden erstarrt ist. Die Platten sind dann farblos. Die Übertragung des Untersuchungsmaterials geschieht mit demselben rechtwinklig gebogenen Glasstab, wie ihn v. Drigalski und Conradi angegeben haben. Coli wächst in leuchtend roten Kolonien, während die des Typhus farblos sind und am Rande dünner erscheinen. Endo rühmt an seinem Nährboden den Vorzug der leichten Zubereitung und der Durchsichtigkeit. Dann soll er empfindlicher sein.

Einige im Kote vorkommende Colibakterien, welche den Drigalski nicht rot färben, sind z. B. mit dem Endo'schen Nährboden durch ihre rote Färbung als Angehörige der Coligruppen zu erkennen.

Die Colikolonien heben sich allerdings leuchtend rot ab, schwierig ist aber unseres Erachtens unter Umständen die Erkennung der farblosen Typhuskolonien, da auch hier alkalibildende Bakterien ein gleiches oder sehr ähnliches Verhalten zeigen. Außerdem treten sehr leicht Übergänge zwischen Weiß und Rot, Rosa und ein bläulicher Farbenton auf, die eine sichere Erkennung der Typhuskolonien sehr erschweren. Immerhin verdient der Nährboden nächst dem Drigalski'schen noch die meiste Berücksichtigung. Beide kommen dem Ideal der frühzeitigen schnellen und sicheren bakteriologischen Diagnose noch am nächsten. Was die Technik anbelangt, so ist noch hervorzuheben, daß es sich empfiehlt, den mit dem Material beschickten Glasstab zunächst auf einer gewöhnlichen Agarplatte ordentlich abzustreichen, die Keime wachsen auf der ersten Platte nämlich gewöhnlich so dicht, daß letztere nicht benutzt werden kann. Erst wenn man dann noch ca. 3 Petri'sche Schalen mit demselben Glasstab bestrichen hat, erreicht man einzelne sicher voneinander zu unterscheidende Kolonien. Auch ist der Gebrauch von etwa doppelt so großen Schalen, wie sie bislang üblich waren, sehr praktisch.

Nach wie vor ist es also notwendig, die typhusverdächtigen Kolonien den übrigen Prüfungen zu unterwerfen und vor allem der Agglutinations- und der Neutralrotprobe. Ersteres geschieht am schnellsten durch Abstechen der Kolonien und sofortige Übertragung in ein passend verdünntes hochwertiges Typhusimmunserum. —

Beim Vorhandensein von nur wenigen Typhuskeimen im Stuhl ist der Nachweis derselben naturgemäß ein noch erheblich schwieriger, da wir so wie so schon mit sehr kleinen Quantitäten des Untersuchungsmaterials zu rechnen haben. Hier treten nun die sog. Anreicherungsverfahren in Kraft, welche den Zweck haben, eine Vermehrung der Keime vor ihrem definitiven Nachweis anzustreben. Infolge der Überwucherung der anderen Fäkalbakterien, namentlich der Colibakterien, sind aber auch hier die Schwierigkeiten außerordentlich groß. Höchstens gelingt es in den Fällen, wo diese Keime in Wegfall kommen, also beim Nachweis der Typhusbazillen in Roseolen, Milzsaft und Blut. Hier sind Anreicherungsmethoden durchaus am Platze, wie wir später noch sehen werden. Wo man auch hier den Typhusbacillus von anderen Keimen zu trennen hat wie bei Mischinfektionen, kann man sich der von Hayashikawa empfohlenen, sich auf die

aktive Beweglichkeit der Typhusbazillen stützende Anreicherungsmethode bedienen, da es sich dann ja meistens um unbewegliche Kokken handelt.

Die für die Fäkaluntersuchung angegebenen ähnlichen Verfahren haben sich aber meist als nicht zuverlässig herausgestellt.

Cambier hatte ein Verfahren ausgearbeitet, welches sich darauf bezog, daß die Bazillen eine Chamberland'sche Porzellankerze mit verschiedener Geschwindigkeit durchwandern. Es soll sich bei den Untersuchungen des Pariser Trinkwassers besonders bewährt haben, Bienstock hatte im allgemeinen damit günstige Resultate und empfiehlt die Methode gleich Cambier für Fäces- und Wasseruntersuchungen.

Dagegen gelang die Isolierung der Typhus- von den Colibazillen Kirsch auf diese Weise keineswegs immer; derselbe kommt daher zu der Überzeugung, daß das Verfahren für eine schnelle und sichere Typhusdiagnose nicht in Betracht kommt und daß sie namentlich dem Drigalski'schen Nährboden weit nachsteht. Ähnliche Mißerfolge in der praktischen Nutzanwendung ihrer Methoden der negativen oder positiven Chemotaxis beweglicher Bakterien hatten vorher schon Pfeffer, Ali-Cohen, Gabritschewsky u. A. gemacht.

Die anderen Anreicherungsverfahren bezwecken in der Hauptsache Entwicklungshemmung des einen neben gleichzeitiger Entwicklungsförderung des anderen Keimes.

Zunächst die Hemmung der Typhusbazillenentwicklung. Dieselbe kommt naturgemäß praktisch am wenigsten in Betracht, da wir im Gegenteil kräftige Typhuskolonien erzielen wollen. Schon oben war auf das langsame Wachstum des Typhusbacillus auf dem Piorkowski'schen Harnnährboden im Vergleich zu demjenigen des Bact. coli hingewiesen worden.

Auch in Formolbouillon läßt sich durch verschiedenes Wachstum eine Differenzierung beider Bakterien ermöglichen. Bei einem Zusatz von 1 Teil 40 %iger Formaldehydlösung zu 7000 Teilen Bouillon entwickelt sich der Typhusbacillus nicht, wohl aber Bact. coli und andere Wasserbakterien (Schütze).

Roth glaubte in dem Coffein ein das Wachstum verschieden beeinflussendes Mittel gefunden zu haben; er sah, daß dasselbe, dem Nährboden zu 1 % zugesetzt, die Colientwicklung hemmte, während der Typhusbacillus sich gut weiter entwickelte. Nachprüfungen unsererseits haben diese Coffeinwirkung vollauf bestätigt. Bei einem Zusatz von 0,1 : 20 ccm Drigalski'schen Nährbodens entwickelten sich nur Typhuskolonien, nicht aber Coli.

Jedoch war dies Verhalten einerseits nicht immer konstant und andrerseits hatten die offenbar ebenfalls beeinflußten Typhuskolonien ein verwaschenes Aussehen bekommen, so daß sie nicht so klar und deutlich schienen, wie es sonst bei Drigalski der Fall ist. Schließlich war das Wachstum der Typhusbazillen ebenfalls ein langsameres.

Immerhin war der Unterschied sehr deutlich, so daß es uns den Eindruck macht, als ob diese Versuche noch weiterer Fortsetzung und Ausarbeitung wert wären.

Neuerdings haben Hoffmann und Ficker in diesem Sinne gearbeitet. Ob sich ihr kombiniertes Verfahren für den allgemeineren Gebrauch eignen wird, müssen weitere Nachprüfungen entscheiden. —

Auch das von Lentz und Tietz angegebene Verfahren bedarf, was seine praktische Brauchbarkeit anbelangt, noch der Bestätigung; es bezweckt ebenfalls eine Anreicherung der Typhus- resp. Paratyphusbazillen.

Benutzt wird hier auf eine von Löffler gegebene Anregung ein Malachitgrünnährboden. Auf Platten mit Malachitgrünzusatz 1 : 6000 gedeihen nämlich Typhus- und Paratyphusbazillen sehr gut in Form tautropfenartiger Kolonien, Coli dagegen nicht. Nur einige wenige andere Mikroorganismen, namentlich alkalibildende Stäbchen, zeigen auf diesem Nährboden ein ähnliches Wachstum. Durch Abschwemmung der Malachitgrünplatte mit Bouillon und Impfung mittels Glasspatels auf Drigalski-Platten erzielte man eine ganz erhebliche Anreicherung. Wir verweisen zur weiteren Orientierung über dies immerhin umständliche und namentlich zeitraubende Verfahren auf die Originalmitteilung der betreffenden Forscher.

Naturgemäß empfiehlt sich diese Anreicherungsmethode nur in Fällen mit spärlichem Gehalt der Fäces an Typhusbazillen.

In gleicher Weise wie durch Zusatz gewisser chemischer Substanzen hat man auch versucht, mit Hilfe spezifischer Agglutinine eine Wachstumsbeeinträchtigung resp. Ausfällung des einen Keimes zu erzielen und dadurch eine Trennung zu ermöglichen, so z. B. durch Agglutination mit Antityphusserum (Serum von mit steigenden Typhuskulturen behandelten Tieren).

Falls das Serum hochwertig ist, können Typhusbazillen bei Verdünnung von 1 : 100 000 noch agglutiniert werden, während für Coliagglutination nur ausnahmsweise der Grenzwert von 1000 erreicht wird (Lucien Beco). Eine vollkommene Trennung von Typhus und Coli aus einem Gemisch ist auf diesem Wege möglich. So wird andrerseits bei Zusatz von Coli agglutinierendem Serum eine Agglutination und Sedimentierung der Colibazillen eintreten, und die übrig bleibenden von der agglutinierenden Kraft des zugesetzten Serums nicht beein-

flußten Typhusbazillen können sich in Reinkultur entwickeln. (Methode von A. Moore mittels eines U-förmigen Reagensgläschens.) Da aber das Coliserum nur auf die adäquate (dem Tier eingespritzte) Coliart wirkt, ist die Anwendung dieses Verfahrens, wenigstens in dieser Form, auf die Fäcesuntersuchung unmöglich.

Dagegen ist die andere oben genannte, sich eines Typhusserums bedienende Methode wiederholt mit Nutzen angewandt worden.

Schon 1902 wurde sie von Windelbandt empfohlen, später dann von Schepilewsky vervollkommnet. Beide Forscher wandten die Methode der Ausfällung der Typhusbazillen durch ein hochwertiges Serum auch mit Erfolg bei Wasseruntersuchungen an.

Ob sich das Verfahren für die Praxis eignet, steht dahin.

Da es sich auf das Gesetz der spezifischen Agglutination stützt, muß nur mit hochwertigen Seris gearbeitet werden. Im anderen Falle würde die jetzt hinreichend bekannte „Gruppenagglutination" die Resultate beeinträchtigen.

Zwei Faktoren sind also von vornherein der Verallgemeinerung der Methode hinderlich:

Zunächst die Beschaffung dieses spezifischen Serums und dann die Notwendigkeit, die isolierten Bazillen noch genauer zu identifizieren. Dann handelt es sich, wie ja auch bei allen anderen bakteriologischen Untersuchungen, um ein Hantieren mit mehr oder weniger virulentem Material und dieser Umstand ist einer größeren praktischen Nutzanwendung aller hierher gehörigen Methoden am meisten hinderlich.

Übrigens gelang es Altschüler mit der von ihm noch etwas modifizierten Ausfällungsmethode Typhusbazillen in den Fäces eines Typhuskranken nachzuweisen, „nachdem die anderen bisher üblichen Methoden, auch die Untersuchung auf Drigalski-Conradi'schem Nährboden fehlgeschlagen hatten."

Aus dieser ermüdenden und trotzdem keineswegs erschöpfenden Übersicht geht hervor, daß trotz der den Vervollkommnungen der Bakteriologie zu dankenden großen Fortschritten in der Typhusdiagnose ein auch für einfachere Verhältnisse und namentlich für den praktischen Gebrauch geeignetes Verfahren der elektiven Züchtung des Typhusbacillus aus den Fäces, das außerdem den Vorzug der absoluten Zuverlässigkeit genießt, noch aussteht. Wir müssen es der Zukunft überlassen, ob es überhaupt gelingen wird, der der Erreichung dieses wünschenswerten Zieles im Wege stehenden großen Schwierigkeiten Herr zu werden.

Und wenn eine noch bessere Methode als die von v. Drigalski

und Conradi, nun zu diesem Ziel gelangen sollte, was wäre damit in Wirklichkeit gewonnen?

Würde dann der positive Bazillenbefund in den Fäces jedesmal zur Diagnose Typhus berechtigen und würde der negative Befund berechtigen, einen Typhus auszuschließen?

Keineswegs. Wir haben schon oben hervorgehoben, daß Bazillen in den Fäces Gesunder gefunden sind, es würde das also nur beweisen, daß diese Personen, ohne erkrankt zu sein, mit dem Bacillus infiziert worden sind, und es handelt sich für uns ja um die frühzeitige Erkennung der Reaktion von seiten des Organismus auf diese Infektion, der typhösen Erkrankung. Also wird in allen Fällen nur das Gesamtbild, das klinische und bakteriologische, vor Täuschungen und falschen Schlüssen bewahren.

Und das negative Resultat der bakteriologischen Fäcesuntersuchungen ist so abhängig von der wechselnden Menge Bazillen in den Fäces (Maximum auf der Höhe der Erkrankung), der Größe der zur Untersuchung gelangenden Partikelchen und anderen Faktoren, daß es stets diagnostisch unsicher bleiben wird.

Damit soll der Wert der bakteriologischen Fäcesuntersuchungen keineswegs herabgedrückt werden. Derselbe ist in hygienischer und prophylaktischer Beziehung unverändert derselbe und die bakteriologische Fäcesuntersuchung wird in der Frage der Bekämpfung des Typhus im Sinne Koch's oft allein ausschlaggebend sein.

Es ist daher als ein segensreicher Fortschritt zu bezeichnen, daß an verschiedenen Stellen des Reiches besondere Untersuchungsämter, welche sich des Besitzes moderner bakteriologischer Laboratorien erfreuen, eingerichtet worden sind.

Dieselben nehmen dem Praktiker die schwierigen, kostspieligen und zeitraubenden Untersuchungen ab und sind imstande, viel exakter arbeiten zu können. Das verdächtige Material wird ihnen in der Regel in einem verschlossenen sterilen Glasgefäß zugesandt.

Der einzige Übelstand ist nur, daß hiermit eine gewisse Zeit vergeht, die unter Umständen bedeutend sein kann.

Die übrigen Methoden, die Typhusbazillen am Menschen nachzuweisen und dadurch zu einer möglichst frühen Diagnose zu gelangen, sind im Vergleich zur Fäkaluntersuchung ungemein leichter und außerdem auch im klinischen Sinne beweiskräftiger. Wir haben es nirgends mit einem solchen Bakteriengemisch zu tun, wie es bei den Fäces der Fall ist, und nirgends ist die Trennung von den Bakterien der Coligruppe so wichtig und so schwierig wie bei den Fäces.

Finden wir dagegen während oder unmittelbar nach der Krankheit im Blut, den Roseolen oder im aspirierten Milzsaft auf einwandsfreie Weise Keime vom Aussehen der Typhusbazillen, so können wir dieselben von vornherein als typhusverdächtig ansehen.

Neuere Forschungen über die mit dem Abdominaltyphus verwandten Paratyphusbazillosen erfordern es aber, dieselben in jedem Falle noch genauer zu prüfen, namentlich ihr Agglutinationsverhalten festzustellen.

Letzterer Umstand wird uns in einem besonderen Kapitel noch zu beschäftigen haben.

Nun kommen aber doch zwei Faktoren hinzu, welche der ausschließlichen Anwendung dieser bakteriologischen Frühdiagnose aus Untersuchung von Typhusblut und -gewebe hindernd im Wege stehen. Das sind abgesehen von den nicht bedeutenden technischen Schwierigkeiten die wechselnde oft sehr spärliche Verteilung der Keime, ihr mehr oder weniger spätes Auftreten und schließlich ihre Beeinflussung durch das bakterizide Blutserum. Letzteres muß daher möglichst verdünnt werden, wodurch nun aber auch die Keime wieder mehr verteilt werden.

Die historische Entwicklung der Blutuntersuchung wird dies am deutlichsten illustrieren. Wir verstehen darunter die Untersuchung des Blutes aus Fingerkuppe, Venen und Roseolen. Da letzteres Verfahren eine besondere Besprechung verdient, seien die ersten beiden zunächst berücksichtigt.

Da tritt uns in der Literatur zunächst eine ganze Reihe von vergeblichen Versuchen, aus dem lebenden Blut Bazillen zu gewinnen, entgegen (Seitz, Fraenkel und Simmonds, Lucatello, Merkel und Goldschmidt, Janowski, Stagnitta, Urban u. A.)

Anderen gelang der Nachweis nur vereinzelt nach mühevollen Versuchen (Guarnieri, Frascani, Block, Thiemich und viele Andere).

Erst nach Verbesserung der Methoden besserten sich auch die Resultate. Während man bislang das Koch'sche Plattenverfahren angewandt hatte, oder erstarrte Gelatine einfach mit dem Blut geimpft hatte, wandte man später hauptsächlich flüssige Medien an, oder man verdünnte das Blut vor dem Plattengießen. So bestand die Methode Kühnau's in 5facher Verdünnung des Blutes mit Bouillon, hiermit wurden dann sofort Agarplatten gegossen. In zwei Fällen gelang es ihm auf diese Weise, in verhältnismäßig kurzer Zeit die bakteriologische Typhusdiagnose zu stellen.

Des weiteren schlug nun Castellani den Rekord. Nachdem dieser Forscher zunächst durch Impfung von Bouillon mit Blut negative Resultate bekommen hatte, benutzte er später größere Mengen von Bouillon und tropfte in diese 10—40 Tropfen Blut. Er erzielte hiermit eine Ausschaltung oder wenigstens eine Reduzierung der bakteriziden und entwicklungshemmenden Eigenschaft des Blutes und hatte auf diese Weise unter 14 Fällen 12 mal positiven Bazillenbefund.

Ein ähnliches Verfahren bewährte sich auch Auerbach und Unger. Dieselben beschickten 300 ccm gewöhnlicher Fleischbouillon mit 10, 20 und 30 Tropfen mittels ausgekochter Spritze aus der Vena mediana steril entnommenen Blutes. Nach 18—24stündigem Aufenthalte im Brütofen wurde ein hängender Tropfen mikroskopisch untersucht und bei negativem Befunde die Kolben noch weitere 24 Stunden der Brütofentemperatur ausgesetzt. Die weitere Identifizierung erfolgte mit Agar, Milch, Traubenzucker und Agglutination einer frischen 8stündigen Bouillonkultur. Ihre Resultate sind entschieden als gute zu bezeichnen: unter 10 Fällen 7 mal positive Befunde. Noch wichtiger ist die Schnelligkeit der Methode: in den günstigsten Fällen war schon nach 36 Stunden mit Sicherheit die bakteriologische Typhusdiagnose zu stellen.

Auffallend ist nun im Gegensatz hierzu, daß der Nachweis anderen Forschern, welche mit denselben oder doch gleichen Methoden arbeiteten, weniger oft gelang. Burdach untersuchte z. B. in 6 Fällen stets mit negativem Resultate und Kölzer hatte bei 77 an 46 Typhuskranken vorgenommenen Blutuntersuchungen nur zweimal ein positives Ergebnis.

In letzterer Zeit herrschen aber im allgemeinen günstigere Berichte vor; ich erwähne zunächst noch Hewlett, welcher in 85 % seiner Fälle Bazillen im Venenblut fand, einige Male sogar schon am 4. und 6. Tage. Die Frühdiagnose war auf diese Weise bereits innerhalb 30 Stunden zu stellen.

Besondere Beachtung verdient dann auch das Resultat von Schottmüller, das daher kurz referiert werden mag. Derselbe vermischte ca. 20 ccm Venenblut mit Agar (ca. 10 Röhrchen mit je 6 ccm Agar) und goß Schalen. Es gelang ihm auf diese Weise, unter 50 Fällen 39 mal, d. i. in ca. 80 % der Fälle, Bazillen aus dem am 1. Tage des Krankenhausaufenthaltes entnommenen Blutes nachzuweisen innerhalb von 24—30 Stunden. Da dieser Befund überraschend günstig und für die Frühdiagnose des Typhus von besonderem Werte ist, gehe ich noch etwas näher darauf ein.

Am 1. Krankheitstage ist kein Fall untersucht worden; dagegen liegt eine Untersuchung von dem 2. Krankheitstage vor, die

positiv verlief: die Platte wies nach 1 Tag 4 Kolonien, nach 2 Tagen 8 und nach 3 Tagen 10 Kolonien auf, eine im Vergleich zu den Platten der späteren Krankheitstage im ganzen geringe Keimzahl. Auch der dritte Krankheitstag konnte nicht untersucht werden. In der zweiten Hälfte der 1. Woche fand Schottmüller nun aber durchweg bei jedem Kranken Bazillen im Blut. Das bedeutet also in einem Stadium der Krankheit, in welchem das Serum noch keine agglutinierenden Eigenschaften zeigt, in welchem also die Gruber-Widalsche Reaktion noch zu fehlen pflegt. Der die bakteriologische Diagnose erleichternde Umstand, daß nämlich die Zahl der Keime auf den Platten in den weiteren 4—6 Tagen noch zunimmt (die langsame Entwicklung ist der auch in dieser Verdünnung noch wirksamen bakteriziden Kraft des Blutes zuzuschreiben), ist der Frühdiagnose allerdings nicht dienlich. Jedoch scheint im Anfang der Erkrankung ein „Nachwachsen“ der Keime auf der Platte nicht so häufig zu sein wie später, weil die bakterientötenden Kräfte des Serums erst in der Entwicklung begriffen sind.

Schottmüller gelang es außerdem mehrfach, in den ersten 24 Stunden eines Rezidivs, ferner nach mehreren fieber- und bazillenfreien Wochen Bazillen wieder nachzuweisen. In gleicher Weise beobachtete Baer einen Fall mit ungewöhnlich langem Nachweis der Bazillen im Blut, sie wurden noch zu Beginn wie am Ende des 3. Monats gefunden (Rezidiv).

Nach den neueren Nachprüfungen, welche auch von unserer Seite ausgiebig erfolgt sind, steht nunmehr fest, daß wir es hier mit einer außerordentlich einfachen und sicheren Methode zu tun haben, welche neben dem Vorzug der Zuverlässigkeit und absoluten Gefahrlosigkeit den Vorteil einer in einem sehr frühen Krankheitsstadium (Mitte der 1. Woche) mit die Diagnose sicherndem Erfolg anzuwendenden Methode verbindet. Von den Arbeiten, denen wir diese Erkenntnis vorwiegend zu danken haben, nenne ich noch die von Lenhartz, Fraenkel, Courmont und Lesieur, Courmont, Burdach, Curschmann, Orlowsky, Ruediger, Busquet, Jancsó u. A.

Ja, Ruata fand die Bazillen in allen Fällen so regelmäßig, daß er diesen Befund zur Aufstellung einer neuen Theorie (der Typhus ist keine Darmerkrankung, sondern eine allgemeine Infektion des ganzen Organismus, die Lokalisationen im Darm sind nur nebensächliches Symptom) benutzt.

Die Resultate sind gleich gut, ob man in Bouillon oder auf Agarplatten impft, Hauptsache ist immer die Entnahme einer genügenden Menge Blut (10—20 ccm) und die Verwendung einer genügenden

Menge Nährboden. Die Technik ist außerordentlich einfach, sie ist dieselbe wie bei jeder intravenösen Injektion.

Nach Abbindung des Arms wird die Ellenbogengegend nach allen Regeln der Kunst desinfiziert und dann die am meisten hervortretende Vene, meistens die Vena mediana, mit einer sterilen 10—20 ccm fassenden Spritze punktiert. Die Impfung der Nährböden erfolgt dann sofort. In der Regel ist dann schon nach 24 stündigem Aufenthalt im Brütofen entweder eine Trübung der Bouillon vorhanden, oder eine Entwicklung von Keimen auf den Platten zu bemerken. Das Plattenverfahren ist vorzuziehen, wo es sich um wahrscheinliche Mischinfektionen handelt, da dasselbe eine Isolierung der Keime gleichzeitig ermöglicht. Es kommen da ja sowohl Streptokokken, wie auch Staphylokokken, Lanceolatus usw. in Betracht. Auch ist ein Zählen der Keime nur mit dem Plattenverfahren möglich.

Die Überlegenheit der Methode über die Gruber-Widal'sche Reaktion steht auch nach allen weiteren Untersuchungen außer allem Zweifel.

Nur müssen wir auch hier leider einige Einschränkungen machen. Zunächst ist es nicht immer möglich, eine gut entwickelte Armvene zu bekommen. Namentlich ist das der Fall bei Kindern und schwächlichen Erwachsenen vorwiegend weiblichen Geschlechts, nicht selten müssen wir dann auf diese beinahe ideale Methode verzichten oder sind auf die Entnahme von Blut aus der desinfizierten Fingerkuppe und dem Ohrläppchen angewiesen.

Dann dauert unter Umständen die Entwicklung der Bazillen doch etwas länger, namentlich ist das der Fall in späteren Krankheitsstadien. Hier zeigt sich dann erst nach 2—3 Tagen die charakteristische Trübung der Bouillon, ebenso erscheinen die Agarkolonien oft später. Wiederholt ist es mir so gegangen. Darunter leidet natürlich dann die Schnelligkeit des Verfahrens. Immerhin ist das selten und man kann sagen, je mehr Nährboden benutzt wird, desto schneller entwickeln sich die Keime.

Schließlich gilt diese hervorragende Brauchbarkeit der Methode nur für mittelschwere und schwere Fälle und damit begegnen wir dem Hauptnachteil, der ihr überhaupt anhaftet.

Schon ein Blick auf die Schottmüller'sche Tabelle zeigt, daß durchweg in den Fällen mit positivem Bazillenbefund Fieber bestand und zwar zumeist über 40°. Fieber und Bazillengehalt des Blutes scheinen ähnlich wie bei der Malaria in einem gewissen Zusammenhang zueinander zu stehen. Die Fieberschwankungen sind von einem Steigen resp. Fallen der Menge der Keime im Blut begleitet, z. B. treten die Keime wieder auf bei ephemeren Temperatursteigerungen.

„Liegen mehrere Untersuchungsergebnisse vor, so spricht Sinken oder Fallen der Keimzahl für eine gleiche Tendenz des Fiebers“ (Schottmüller). Ähnlich sind die Beobachtungen von Ruediger: die Bazillen zirkulieren im Blut während der ersten Krankheitstage und zu Beginn von Verschlimmerungen und Rückfällen parallel der Temperatursteigerung. Sie verschwinden kurz vor Beginn des Temperaturabfalles. Sollte mit diesem Verhalten das Auftreten der Roseola in dem oben angedeuteten Sinne im Zusammenhang stehen?

Genauere Blutuntersuchungen in bezug auf Bazillenbewegung im Blut, Agglutinationskurve des Serums und das Auftreten der Roseola bei ein- und demselben Individuum wären hier entschieden sehr interessant und aufklärend.

Hält doch Widal allein schon die Konstatierung der frühen und konstanten Anwesenheit der Bazillen im Blut für einen der interessantesten Beiträge, welche in den letzten Jahren zur Bakteriologie des Typhus geliefert worden sind.

Also bei leichten und abortiven Typhen müssen wir nicht selten auf ein Versagen der Methode gefaßt sein. Darin liegt der weitere Nachteil derselben, da die Diagnose dieser Formen gerade besondere Schwierigkeiten macht. Wir haben ja gesehen, daß diese milden Erkrankungsformen auch dem erfahrensten Diagnostiker große Schwierigkeiten bereiten können. Um so mehr ist es zu bedauern, daß hier die Blutuntersuchung nicht zuverlässig ist. Oft werden wir dann wieder zu den bakteriologischen Fäcesuntersuchungen zurückgreifen müssen, und die unter diesen Verhältnissen sich bewährende Brauchbarkeit des Drigalski- und Conradi'schen Nährbodens hebt gerade Koch rühmend hervor.

Dafür möchte ich aber nochmals auf die Leichtigkeit und Ungefährlichkeit der Blutentnahme hinweisen. Selbst im poliklinischen Betrieb hat sie sich mir sehr bewährt. Jeder praktische Arzt kann sie, ohne geübt zu sein, am Krankenbett vornehmen und dann das gewonnene Blut, falls er nicht in der Lage ist, es selbst weiter zu untersuchen, den ihm zugängigen Untersuchungsämtern zuschicken. Auf diese Weise wird mancher „unklare Fall“ aufgedeckt werden können.

Dann ist noch eins zu erwähnen, das unter Umständen von praktischem Nutzen sein kann. Es können sich nämlich die Bazillen im Blutserum des Kranken selbst, wenn auch nicht häufig, bei längerem Verweilen im Brütofen oder auch bei Zimmertemperatur entwickeln. Die Entwicklung gebraucht dann nur längere Zeit. Da diese Kultur dann auf dem makroskopischen Wege mit einem vollwertigen Serum auf Agglutination geprüft werden kann, ist in seltenen Fällen der Weg

gegeben, auf einfachere Weise durch den Bazillennachweis im Blut eine Typhusdiagnose zu ermöglichen.

Ist der im Blut gefundene Bacillus nun in jedem Falle mit der größten Wahrscheinlichkeit ein Typhusbacillus, vorausgesetzt, daß auch das klinische Bild einen Abdominaltyphus wahrscheinlich macht? Da ist zunächst zu betonen, daß auch das Bacterium coli bereits unter ähnlichen Erscheinungen im Blut gefunden worden ist. Zwar sagt Stern 1898, daß er niemals im Blut bei Typhus habe Colibazillen finden können, und daß ebensowenig seines Wissens in der Literatur hierüber sichere Angaben vorlägen. Es gilt indes jetzt als sicher, daß ein Vorkommen von Vertretern der Coligruppe im Blut doch möglich ist. Beobachtungen von Burdach, Ascoli u. A. sprechen durchaus dafür. Dann erinnere ich nur an die sich stetig mehrenden Erfahrungen über den Paratyphus, welcher einen dem Abdominaltyphus vollkommen analogen klinischen Verlauf darbietet.

Um also nicht in dieser Beziehung bakteriologischen Irrtümern — denn um solche wird es sich in Wirklichkeit nur handeln — zu unterliegen, ist es erforderlich, die gefundenen Keime nicht allein auf Agglutination, sondern auf die wichtigsten anderen Reaktionen (Vergärung, Indolbildung, Verhalten in Lakmusmolke usw.) zu prüfen.

Nach unseren heutigen Erfahrungen genügt nämlich die Agglutination allein nicht, wenn sie nicht mit einem Serum von höchster Aktivität in der entsprechenden Verdünnung erzielt wird. Dieses Serum kann nur ein spezifisches experimentell erzeugtes Tierimmunserum sein. Typhusserum allein genügt nicht mehr. „Ein typhusverdächtiger Bacillus ist auch dann nicht sicher Typhus, wenn er durch das Blutserum eines Typhuskranken in starker Verdünnung, selbst in noch stärkerer als eine zweifellose Typhuskultur agglutiniert wird", schließt Stern aus seinen Beobachtungen (vgl. auch Lipschütz).

In der letzten Zeit haben sich die Verhältnisse in dieser Beziehung nun immer schwieriger gestaltet, zu der direkten Agglutination, welche bislang allein praktisch in Anwendung kam, hat sich eine „indirekte" gesellt, welche die mit dem spezifischen Keim verwandten Keime mehr oder weniger stark in demselben Serum aufweisen. Diese „Gruppenagglutination" kann sogar die direkte Agglutination in seltenen Fällen an Intensität übertreffen. Ich habe diese Verhältnisse schon oben bei der Besprechung der Gruber-Widal'schen Reaktion eingehender berücksichtigt. Als einziger Ausweg aus dem zur Zeit bestehenden Labyrinth von Schwierigkeiten und Verwirrungen erscheint mir die Notwendigkeit, bei der Identifizierung eines Bacillus durch die Agglutination nur mit hochwertigen Seris zu arbeiten.

Dann kommt in unserem Fall noch ein die Beurteilung erschwerender Umstand hinzu: die aus dem lebenden Körper gezüchteten Bazillen haben, sei es, daß sie je nach dem Krankheitsstadium in ihrer Virulenz oder in ihren Lebensäußerungen abgeschwächt sind, sei es, daß sie sich erst an das Leben außerhalb des Körpers und an die neuen Nährsubstrate gewöhnen müssen, des öfteren eine ganz verschiedene Agglutinierbarkeit (vgl. auch Kirstein). Oft nimmt letztere erst durch mehrmaliges Überimpfen zu, nachdem sie anfangs ganz fehlte oder doch nur sehr schwach war, wie ich verschiedene Male beobachten konnte. Wie können solche Keime nun anfänglich auf Agglutination geprüft werden? Werden sie nicht agglutiniert, so ist man geneigt, ihre Spezifität für die betreffende Erkrankung in Abrede zu stellen, dabei stellt sich dann nach Gewöhnung an die künstlichen Nährböden oder öfterem Überimpfen nach einiger Zeit die volle beweiskräftige spezifische Agglutinierbarkeit wieder her.

Alles dies ist zu bedenken, falls man die Agglutination zur Identifizierung eines Bakteriums heranziehen will, wenn es auch vielleicht nur Seltenheiten und Ausnahmefälle betrifft.

Auf alle Fälle muß man aber an der Forderung, nur mit hochwertigen Seris zu arbeiten und dann eventuell die Proben des öfteren zu wiederholen, festhalten.

Hiermit glauben wir die Vorteile und Nachteile der bakteriologischen Bluntuntersuchung beim Typhus genügend gekennzeichnet zu haben. Wir betonen noch einmal, daß wir dieselbe für die schnellste und am frühesten mit Erfolg anzuwendende bakteriologische Untersuchungsmethode halten, welche in ausgesprochenen Fällen, solange Fieber besteht, nahezu nie versagt.

Die Benutzung der Roseolen zum Bazillennachweis intra vitam erscheint demgegenüber als eine keineswegs so einwandfrei dastehende Methode, wenn sie auch in letzter Zeit häufiger in Anwendung gekommen ist. Sie ist in erster Linie von dem Vorhandensein der Roseolen überhaupt abhängig, und da haben wir schon oben gesehen, daß die Roseola beim ausgesprochenen Typhus auch einmal fehlen kann. Andererseits ist mit Recht betont worden, daß eine ausgebildete unzweifelhafte typhöse Roseola die Diagnose Typhus schon an und für sich sichert, so daß die Notwendigkeit einer weiteren bakteriologischen Blutuntersuchung in Fortfall kommen kann. Daß wir in der Roseola ein, wenn auch nur auf eine gewisse Zeit bestehendes Depot von Bazillen zu suchen haben, haben abgesehen von den bak-

teriologischen Befunden auch neuere histologische Untersuchungen klargelegt. Ich erinnere hier noch einmal an die schon oben berührten wichtigen Befunde von Fraenkel. Auch Kasarinof wurde oben schon erwähnt. Letzterer fand in 12 Roseolen stets Herde von Bazillen, welche ausschließlich im Centrum des Fleckes gelegen waren. Und zwar fand er die Bazillenhaufen in den Lymphgefäßen der geschwellten Hautpapillen, nicht in den Blutgefäßen. Er deutet danach die Roseola als eine Erscheinung abhängig von einer Entzündung und Schwellung der Papillarschicht der Haut durch metastatische Übertragung von Typhusbazillen in den Lymphgefäßen.[1])

Auf die Hypothese des Zusammenhangs von Roseola und Agglutinationskraft des Blutes mag noch einmal hingewiesen werden.

Die Bazillen halten sich also hier eine Zeitlang an einem leicht zugängigen Ort auf, dem entspricht die Menge der gerade in letzter Zeit erzielten vorzüglichen Resultate ihres Nachweises.

Auch hier waren zunächst eine Reihe von Versuchen ergebnislos (Gaffky, Fraenkel u. Simmonds, Widal u. Chantemesse, Curschmann, Wiltschur, Merkel und Goldschmidt, Leitz, Lucatello, Janowski u. A.). Dann fand Neuhaus 1886 als einer der ersten im Roseolenblut Bazillen, wenn auch in nur vereinzelten Fällen, zugleich untersuchte er das Blut aus der Fingerkuppe: im ganzen fand er unter 15 Fällen 9mal Bazillen.

Das Verdienst, die Methode so ausgestaltet zu haben, daß sie auch in der Hand anderer Untersucher hervorragendes leistet, gebührt aber entschieden Neufeld. Letzterer verfährt folgendermaßen:

Er skarifiziert den gereinigten Roseolenfleck, kratzt, bevor noch Blut kommt, mit der Spitze der Lanzette etwas Gewebssaft aus der kleinen Wunde und bringt diesen dann sofort in etwas Bouillon: mit letzterer macht er dann zahlreiche Ausstriche und Plattenanlagen. Seine Resultate sind glänzend, in 14 Fällen vorwiegend positiver Befund.

Es wurde auf diese Weise eine möglichste Ausschaltung der der Entwicklung der Bazillen schädlichen Kräfte des Blutes erzielt. Das Prinzip ist hier also ähnlich wie das, was wir bei der anderen Blutuntersuchung kennen gelernt haben. Kam trotzdem etwas Blut in der kleinen Wunde zum Vorschein, so verdünnte er dasselbe auf der Haut rasch durch Zusatz einiger Tropfen steriler Bouillon.

Die gelegentlich vorkommenden Verunreinigungen mit Staphylokokken kamen praktisch kaum in Betracht, da sie sich leicht ausschalten ließen. Zur weiteren Sicherstellung wurden von Neufeld

---

[1]) Nach Referat.

mit dem Originalbouillonröhrchen die Agglutinationsprobe angestellt, sowie mit Petruschky'scher Lackmusmolke und Traubenzucker innerhalb der nächsten 24—48 Stunden untersucht.

Die Agglutinationsprobe geschah mittels eines im Verhältnis von 1:50 verdünnten wirksamen Typhusserums direkt mit der Bouillon, womit im Einzelfalle viel Zeit gespart wurde. Falls die Agglutination sofort deutlich eintritt, ist nach Neufeld eine nahezu sichere Diagnose einer typhösen Erkrankung in ca. 24 Stunden (einschließlich der Roseolenuntersuchung) möglich.

Während Neufeld fast in allen untersuchten Fällen früher zu einem positiven diagnostischen Ergebnis gelangte als mit Hilfe der Gruber-Widal'schen Probe und die Roseolenuntersuchung daher der bakteriologischen Fäkaluntersuchung an die Seite stellte, gelangten andere Autoren nicht zu einem derartig günstigen Urteil (Menzer, Rütimeyer, Singer). Ferner liegen noch Nachprüfungen vor von Curschmann, Krause, Thiemich, Scholz und Krause, Polacco und Gemelli, Seemann u. A. Curschmann sieht sich durch den günstigen Ausfall seiner Nachprüfung — er hatte z. B. in 14 von 20 Fällen positiven Bazillenbefund — veranlaßt, seinen bisherigen, in seiner Monographie zum Ausdruck gebrachten, skeptischen Standpunkt zu verlassen. Er hält nunmehr die bakteriologische Roseolenuntersuchung für ein „neues gutes Stück in unserer diagnostischen Rüstkammer". Nur die Venenblutuntersuchung ist ihr an Sicherheit und Leichtigkeit noch überlegen.

Im Gegensatz zu Neufeld, welcher meist ca. 4 Roseolen skarifizierte, begnügte sich Curschmann mit höchstens 2, meist sogar mit einer Efflorescenz. Auch Krause konnte die Brauchbarkeit der Methode nur bestätigen. In 6 Fällen fand er regelmäßig Bazillen, meist untersuchte er 3 Roseolen, einmal sogar 5. Er betont, daß die Roseolen möglichst frisch sein müssen und legt besonderen Wert darauf in gleicher Weise wie die übrigen, daß vor Austritt des Blutes ein Tropfen der sterilen Bouillon auf das Gewebe gebracht wird.

In einer größeren mit Scholz verfaßten Bearbeitung kommt er später hierauf noch einmal zurück; er berichtet in derselben über 10 Untersuchungen, von denen nur 2 negativ ausfielen. Er machte meist eine Anzahl nicht zu seichter Schnitte und kratzte die Oberfläche der Roseola ordentlich ab. Je sorgsamer diese Prozedur vorgenommen wird, desto besser sind die Resultate.

Es mag dann noch an die guten Resultate von Seemann erinnert werden, der unter 34 Fällen 32 mal ein positives Ergebnis erzielte. Hier versagte die Methode, wenn die Roseolen zu alt waren. So

erhielt auch Krause aus 3 Tage alten Roseolen in der Regel keine Bazillen mehr und Befunde in einer 5 Tage alten Roseola wie die von Thiemich gehören zu den Seltenheiten.

Schließlich sei noch der Arbeit von Polacco und Gemelli Erwähnung getan; dieselben fanden in allen 50 untersuchten Fällen Roseolen, sie glauben daher mit Recht, daß die Anwesenheit des Gaffky-Eberth'schen Bacillus in den Roseolen eine regelmäßige sei. Kasarinof hat das Thema noch ausführlicher behandelt. Er untersuchte in 17 Fällen sowohl bakteriologisch nach den bekannten Methoden als auch anatomisch nach der Methode Fraenkel, indem er von jedem Kranken 3 Roseolen benutzte. Die erste wurde angeschnitten und 2—3 Platinösen des ausgetretenen Blutes in Bouillon geimpft, die zweite angeschnitten, dann mit der Schere in toto herausgenommen und schließlich in Bouillon übertragen, die 3. schließlich unversehrt herausgeschnitten zur Härtung. Wenn er aus dem Roseolenblut nur 4 mal sicher Typhusbazillen fand, aus den angeschnittenen in Bouillon übertragenen Roseolen dagegen 11 mal, so bekräftigt dieser Befund nur die Forderung Neufeld's, den Gewebssaft zu benutzen, bevor das Blut hervorquillt, wie oben betont wurde.

Das Fazit der vorliegenden Untersuchungen ist, daß wir es im allgemeinen hier mit einer sehr brauchbaren und empfehlenswerten bakteriologischen Untersuchungsmethode zu tun haben, welche verhältnismäßig schnell die bakteriologische Typhusdiagnose ermöglichen kann. Die Tecknik ist einfach, wenn sie auch einige Übung voraussetzt. Irgend eine Differenzierung der gefundenen Keime von anderen Bakterien ist bei sauberem Verfahren selten erforderlich, nur der Paratyphus kommt in Betracht. Es mag mir gestattet sein, auf diese Verhältnisse erst bei der Besprechung der Milzpunktion genauer einzugehen.

Dann dürfen nur frische Roseolen benutzt werden, am besten jedesmal 2—3 vom selben Individuum. Da die einzelnen Roseolenflecke eine Dauer von 3—5 Tagen haben, wird es oft schwierig sein, die geeigneten Roseolen herauszufinden.

Was die diagnostische Brauchbarkeit des Verfahrens überhaupt anbelangt, so sei, wie auch schon eingangs dieser Besprechung geschehen, darauf hingewiesen, daß dasselbe von der Existenz der Roseolen abhängig ist.

Nun haben wir oben gesehen, daß die Roseola in einem gewissen Prozentsatz von Fällen auch vollkommen fehlen kann. Also ist auch dies Verfahren nicht immer anwendbar und damit steht es weit hinter der jederzeit möglichen Venenblutuntersuchung zurück. Bei einer reichlichen unzweifelhaften Roseolenentwicklung erscheint uns die bak-

teriologische Untersuchung aber vollkommen entbehrlich, da erstere, wie erwähnt, in der Regel auch schon allein volle diagnostische Beweiskraft besitzt.

Es bietet also die bakteriologische Untersuchung der Roseolen vor dem klinischen Nachweis derselben in praktisch diagnostischer Hinsicht keinen Vorteil und das gilt auch für die Frühdiagnose.

Anders ist es, wenn es sich um die mehr wissenschaftlichen Zwecken dienende Differentialdiagnose Typhus oder Paratyphus handelt. In solchen Fällen wird die bakteriologische Roseolenuntersuchung, wie überhaupt jeder auf irgend eine Weise erreichte Nachweis des Krankheitserregers das ätiologische Bedürfnis befriedigen können.

Wir wenden uns nunmehr der letzten, praktisch seit längerer Zeit eine gewisse Bedeutung genießenden, bakteriologischen Untersuchungsmethode, welche für die Frühdiagnose des Abdominaltyphus in Betracht kommen kann, zu, das ist die Milzpunktion.

Auch sie hat ihre Geschichte, ihre Freunde und Feinde. Nur scheinen letztere in bedeutend größerer Zahl vorhanden zu sein, als wir es bei den anderen Methoden gefunden haben. Und das hat seinen Grund in dem Umstande, daß wir es hier mit einer weder ganz leichten, noch ganz ungefährlichen Methode zu tun haben. Sie entbehrt des Harmlosen und der absoluten Gefahrlosigkeit, durch welche sich gerade die bislang besprochenen Methoden auszeichneten. Wiederholt ist daher von maßgebender Seite vor der Milzpunktion gewarnt worden (Curschmann, Grawitz, C. Fraenkel, E. Fraenkel u. A.), da eine Verletzung des Organs nie mit voller Sicherheit vermieden werden kann. Kapselrisse, Blutungen (Haedge), umschriebene Peritonitiden mit Typhusbazillenbefund im abgesackten Exsudat (A. Fraenkel) sind verschiedentlich beobachtet und beschrieben worden.

Auch Darmverletzungen sind im ungünstigen Falle möglich. Dazu kommt die immerhin bestehende, mehr oder weniger große technische Schwierigkeit, welche namentlich bei weniger ausgesprochenen Milztumoren in Frage kommen kann. Und schließlich kann der Milztumor ja überhaupt fehlen oder doch nicht nachweisbar sein, wie wir oben gesehen haben. Alle diese Umstände haben die Methode in letzter Zeit bedeutend in Mißkredit gebracht. Trotzdem wird sie hier und da auch noch gelobt und empfohlen auf Grund guter Resultate.

Letztere verpflichten uns, auch die Milzpunktion an der Hand der vorliegenden Literatur und der eigenen Erfahrungen einer Besprechung zu unterziehen.

Es ist eine alte Erfahrung der Pathologen, daß sich post mortem in der Milz am leichtesten Bazillen nachweisen lassen. „Aus ihr sind die Bazillen in jedem Fall eines auf der Höhe der Krankheit Gestorbenen mit Leichtigkeit zu isolieren", sagt Neufeld in seiner neuen Bearbeitung des Typhus im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. Die Leichtigkeit dieser Methode vermittels des Glyzerinagars hat neuerdings wieder Eug. Fraenkel hervorgehoben, während zu denjenigen, welche als die ersten konstant Typhusbazillen in der Milz Verstorbener nachwiesen, in erster Linie Gaffky, Fraenkel und Simmonds, und Leitz gehören.

Dementsprechend wurde auch schon ziemlich früh versucht, intra vitam das Milzblut und Milzgewebe auf Bazillen zu untersuchen. Sehen wir von dem mikroskopischen Nachweis der Typhusbazillen im aspirierten Milzsaft, wie er von Meisels zuerst geübt wurde, ab, da er keineswegs zur einwandfreien Diagnose genügt, so gebührt wohl Lucatello das Verdienst, als einer der ersten auch kulturell aus dem Milzblut Typhusbazillen gezüchtet zu haben. Es gelang ihm unter 17 Fällen 10 mal. Ähnliche günstige Resultate haben dann aufzuweisen Widal und Chantemesse, Philipowicz, Redtenbacher u. A. Alle diese Forscher punktierten die stark vergrößerte Milz mit steriler Spritze und sahen nur mit wenigen Ausnahmen schädliche Folgen. Sie empfehlen daher durchweg die Milzpunktion zu diagnostischen Zwecken sehr. Bei Remissionen waren die Resultate leicht negativ (Meisels, Redtenbacher).

Zur Frühdiagnose eignet sich die Methode nach diesen Untersuchern in gleicher Weise wie der Milztumor selbst, vorausgesetzt, daß man sich, was vor allen Dingen geboten erscheint, streng daran hält, daß nur eine vergrößerte Milz punktiert werden darf.

Die Milzpunktion würde danach unter Umständen eine ziemlich frühe bakteriologische Diagnose gestatten, sie arbeitet schnell und versagt selten. Sie ist während der ganzen Dauer des Milztumors vorzunehmen und wird bei gleichem Verfahren stets gleichbleibende Resultate liefern. Das gilt auch fürs Rezidiv. So fand Redtenbacher am 5. Tage eines Rezidivs noch Bazillen im aspirierten Milzsaft.

Neißer hebt hervor, daß für praktisch diagnostische Zwecke hauptsächlich die erste Zeit der Erkrankung in Betracht kommt, denn gerade in dieser soll die Milzpunktion sich außerordentlich bewährt haben. So fand er in 12 Fällen 10 mal Bazillen, davon 2 mal schon am 5. Krankheitstage „wo Milztumor, Roseola und Durchfall fehlten". Er impfte direkt auf schrägen Agar, auf dem dann nach 24—30 Stunden charakteristische Kulturen gewonnen wurden, die noch weiter in üblicher Weise geprüft wurden.

Wenn er die Methode nicht nur zur Frühdiagnose klinischer, sondern auch poliklinischer Fälle empfiehlt, so scheint er uns in der Wertschätzung derselben doch etwas zu weit zu gehen.

Gerade in poliklinischen Fällen ist die für uns sicher stehende Gefährlichkeit der Methode, welche wir noch eingehender berücksichtigen werden, eine direkte Kontraindikation. Klinisch und biologisch interessant ist die Beobachtung von Neißer, daß die durch Milzpunktion bei ein- und demselben Kranken zu verschiedener Zeit gewonnenen Typhusbazillen am Anfang der Krankheit die höchste Virulenz besitzen.

Es versteht sich von selbst, daß der gefundene typhusverdächtige Keim in gleicher Weise wie bei den anderen bakteriologischen Methoden noch weiter geprüft werden muß, namentlich käme hier die Prüfung auf Agglutination in Betracht, da sie am schnellsten vorzunehmen ist und unter Umständen auch in der Praxis in Anwendung kommen kann.

Früher war man mit dieser Forderung nicht immer so genau. So rät Silvestini z. B., von vornherein jede Trübung der Bouillon auf Typhus zu beziehen. Wir werden auf diesen Umstand noch zurückkommen.

Die diagnostische Milzpunktion trat nun eine Zeitlang zurück, was zum größten Teil mit Recht durch das Bekanntwerden einiger schon oben erwähnter unglücklicher Vorkommnisse bei derselben bedingt war. Aktuell ist die Frage wieder geworden, nachdem die auf der v. Jaksch-schen Klinik gewonnenen Resultate durch Adler bekannt geworden sind. Auch Biffi und Galli empfehlen in neuerer Zeit wieder die Milzpunktion zur Feststellung der Diagnose, namentlich bei den rudimentären Formen, ohne indes der Gefährlichkeit der Methode in der genügenden Weise Rechnung zu tragen. Ja, Michelazzi hält das Verfahren sogar in letzter Zeit für vollkommen ungefährlich!

Adler gibt einen Überblick über 300 Milzpunktionen, welche in der letzten Zeit in der Prager med. Klinik bei Typhus (mehr als die Hälfte), Sepsis, sept. Endocarditis, Miliartuberkulose und Meningitis gemacht worden sind. Ein Teil von diesen wurde bereits von Kraus und Hayashikawa literarisch verwertet.

Die Milzpunktion fiel in der Gesamtheit in mehr als 95 % der Fälle positiv aus.

Der Erfolg war um so prompter, je früher punktiert wurde. Zur Zeit der steilen Kurven oder kurz vor den letzten Fieberbewegungen blieb die Bouillon oft steril. Die ersten Krankheitstage lieferten dagegen stets Bazillen.

Hiernach hätten wir es mit einer die Frühdiagnose sichernden Methode zu tun, welche beispiellos dasteht. Im besonderen wäre sie

der Blutserumreaktion um ein bedeutendes überlegen. Sie arbeitet nach den vorliegenden Berichten nicht nur sicher, sondern auch schnell. Nach ca. 10 Stunden langem Aufenthalt der mit dem Milzsaft beschickten Bouillon im Brütofen haben sich die Bazillen derart vermehrt, daß sie vermittels eines hochwertigen Typhustestserums agglutiniert werden können.

Damit kann im günstigsten Falle eine sichere Diagnose in 10 Stunden möglich sein. Als Kontraindikationen nennt Adler: hämophile Veranlagung, hämorrhagische Diathese, hohes Alter der Kranken und voraussichtliche starke parenchymatöse Degeneration der Organe bei schweren protrahierten Fällen. „Wir sehen daher in der Milzpunktion, wenn sie unter Beachtung ihrer Kontraindikationen in der von uns angegebenen Weise einschließlich der Nachbehandlung exakt ausgeführt wird, ein vollständig gefahrloses diagnostisches Hilfsmittel, wodurch wir stets bei zweifellosen Fällen von Typhus abdominalis die Typhusbazillen nachweisen können, welches uns ferner in Stand setzt, beim Typhus abdominalis in mehr als 90 % eine schnelle und sichere Frühdiagnose zu stellen, und weiter auch eine wertvolle differentialdiagnostische und diagnostische Methode überhaupt.“

Sind wir auch weit entfernt, an der Zuverlässigkeit dieser Methode auch nur den geringsten Zweifel zu hegen — wir haben sie selbst in einigen Fällen sehr bewährt gefunden —, so möchten wir doch auf einige der allgemeineren Anwendung derselben etwas hinderliche Umstände, welche zum Teil schon eingangs dieser Besprechung erwähnt sind, noch einmal aufmerksam machen.

Zunächst die Technik. Selbstverständlich ist eine absolute Asepsis erforderlich. In der Annahme, daß sie von jedem Arzt in der wünschenswerten Weise beherrscht wird, kann ich von einer ausführlicheren Besprechung absehen. Es genügt, die Milzgegend mit Seifenspiritus, Äther und Alkohol tüchtig abzureiben. Auch Sublimat kann benutzt werden. Adler führt auf dasselbe indes einige Mißerfolge zurück. Als Spritze kann jedes gut gehende Instrument benutzt werden, nur muß die Kanüle genügend lang (5 cm) und nicht zu dick sein. Alles muß selbstverständlich vollkommen dicht schließen.

Als Punktionsstelle wählt man ungefähr die obere Hälfte der Dämpfungsfigur der Milz, d. i. etwa im 8. Interkostalraum in der vorderen oder mittleren Axillarlinie.

Es empfiehlt sich, worauf wir schon hinwiesen, nur eine perkussorisch vergrößerte Milz zu punktieren, die womöglich auch deutlich zu palpieren ist. Nur bei großer Übung kann man, wie z. B. Neißer, auch nicht vergrößerte Milzen mit Erfolg punktieren.

Man sticht nun die Nadel schnell bis zu der wünschenswerten Tiefe (4—5 cm) ein und aspiriert ebenso schnell einige Tropfen Blut, die meist genügen. Dabei hat man darauf zu achten, daß die Nadel die respiratorischen Verschiebungen der Milz mitmachen kann, man darf sie also nicht zu stark fixieren. Auch Redtenbacher warnt ausdrücklich hiervor. Da die meisten Kranken — und ich habe das auch bei somnolenten gesehen — auf den Einstich mit einer tiefen Inspiration reagieren, ist die Gefahr eines Kapselrisses oder einer anderen schwereren Verletzung stets vorhanden (Blutung!). Auch eine gute Assistenz kann hieran unseres Erachtens nicht viel ändern. Es bedeutet das für uns den einzigen Nachteil, den die sonst vorzügliche Methode besitzt, der aber auch dafür um so schwerer ins Gewicht fällt. Adler selbst führt einige Beispiele dieser Gefährlichkeit an und er äußert sich selbst, daß „ausnahmsweise entweder bedingt durch einen abnormen Zustand des Kranken oder durch schwerere, krankhafte Veränderungen des Organs selbst oder aber auch durch Fehler in der Technik die Wunde einen vielleicht etwas gefährlichen Charakter annehmen kann."

Einen derartigen unglücklichen Ausgang führt er auf „zu langes Aushalten ohne Assistenz" zurück. Hier fand er bei der Sektion (Endocarditis septica): etwas freies Blut im Abdomen, Milz weich, aufs doppelte vergrößert, an der Oberfläche eine 1 cm lange schlitzförmige Öffnung.

Einige andere Kapselrisse in einem anderen Falle erklärt er aus dem abnormen Verlauf der Punktion: dieselbe wurde von dem ausführenden Arzte zum ersten Male und etwas langsam und unsicher gemacht, während der Kranke besonders unruhig war.

Im ganzen konnte er 15 mal post mortem eine ähnliche, meist allerdings schon vernarbte Verletzung der Milz beobachten. Das spricht dafür, daß derartige Risse noch häufiger sind, aber wohl meist Tendenz zur glatten Heilung zeigen. Kleine Blutungen im Milzgewebe kommen dabei wohl stets vor, Adler sah häufig breite hämorrhagische Streifen unter der Punktionswunde. Größere Blutungen in der Bauchhöhle erfolgten nur anscheinend selten (Haedge). Doch berichtet vor kurzem noch Ewald, daß er als Assistent an der Frerich'schen Klinik nach der Punktion der Milz eine tödliche Blutung erlebt habe. „Es bestand eine Perisplenitis und die harte unelastische Milzkapsel hatte sich um die Stichöffnung nicht zusammengezogen."

Es ist die Milzpunktion demnach eine Methode, welche in erster Linie eine geschickte Technik, geübte Assistenz und ruhiges Verhalten des Patienten voraussetzt, sie wird daher in der Praxis wohl schwerlich allgemeiner werden.

Damit ist der heute wohl von den meisten vertretene Standpunkt gekennzeichnet. So betont z. B. Curschmann neuerdings seine schon früher geäußerte Ansicht, daß nämlich die Milzpunktion, namentlich in der Privatpraxis, nicht ganz leicht ausführbar und durchaus nicht gefahrlos sei, und Gebauer kommt in voller Übereinstimmung mit unseren Anschauungen zu der Überzeugung, daß die Gefahr gerade bei ängstlichen Patienten besonders groß sei. Daß die Punktion übrigens auch in den Händen eines erfahrenen Mannes Unheil stiften kann, beweist Fall IV von Redtenbacher: hier war eine nicht unerhebliche Kontinuitätstrennung der Kapsel darauf zurückzuführen, daß „der Patient bei der Punktion trotz entsprechender Belehrung forcierte In- und Exspirationen machte".

Und dieser Übelstand wird sich nie mit vollkommener Sicherheit vermeiden lassen; nur bei ganz somnolenten Kranken fällt er fort.

Schließlich muß noch ein Nachteil der Methode erwähnt werden. Da es sich um einen nicht unbedeutenden Eingriff handelt, ist eine lange Zeit währende Ruhe des Patienten notwendig und streng einzuhalten. Im besonderen darf mindestens 2 Tage lang danach nicht gebadet werden. Das bedeutet eine Störung in der Behandlung, die unter Umständen nicht gleichgültig ist.

Alles in allem ist die Milzpunktion, so wertvoll sie sonst für die Frühdiagnose sein kann, nur anwendbar in der Hand eines technisch geschulten, alle Vorsichtsmaßregeln pedantisch berücksichtigenden Arztes. Nur dann sind derartige glänzende Resultate, wie sie Adler erzielte, möglich.

Indem ich hiermit die Besprechung der bakteriologischen Untersuchungsmethoden und ihrer Brauchbarkeit für die Frühdiagnose des Abdominaltyphus abschließe, möge es mir gestattet sein, noch einmal mit wenigen Worten auf die oben schon berührte Frage, wie man die gefundenen Keime am schnellsten und sichersten identifiziert, zurückzukommen.

Wir haben dort schon erwähnt, daß von den neueren Methoden die Farbenreaktion mit Neutralrot sich für einfachere Verhältnisse und für den klinischen Gebrauch noch am besten eignet, da sie mit der Leichtigkeit des Verfahrens auch eine gewisse Zuverlässigkeit verbindet. Allein genügt sie aber in keinem Fall.

Das Verfahren, welches bislang in dem Rufe absoluter Spezifität und Zuverlässigkeit stand und dabei auch schnell arbeitete, ist die Agglutination. Wäre sie allein entscheidend, so hätten wir damit eine nicht schwer anzustellende Probe, welche sich auch unter Umständen

für den praktischen Gebrauch eignen würde. Es entsteht nun aber die Frage, ist dieses wirklich der schnellste und sicherste Weg zur Identifizierung des Typhusbacillus? Dieselbe ist nun leider nicht absolut zu bejahen. Sichere, wenn auch vereinzelte Beobachtungen haben gelehrt, daß durch ihr chemisches Verhalten (Zuckervergärung) sich vom Typhusbacillus zweifellos unterscheidende Bazillen durch ein Typhusimmunserum selbst noch bei starker Verdünnung agglutiniert werden können, ähnlich wie eine notorisch sichere Typhuskultur (cf. Beco, Sternberg, Wassermann, Klinger, Stern u. A.). Haben wir also beispielsweise im Blut einen typhusverdächtigen Bacillus isoliert und seine Agglutinierbarkeit durch ein Typhusserum festgestellt, so sind wir dadurch noch nicht berechtigt, ihn als einen Typhusbacillus anzusprechen, sondern er erscheint uns dadurch nur als der großen Familie der Typhus- und Paratyphusbazillen angehörig. Es kann sich ebenso wie um einen Typhus- auch um einen Paratyphusbacillus handeln, welcher von dem betr. Serum mit agglutiniert wird. Auch Mitagglutination von Coli ist wiederholt beobachtet worden.

Alle diese zum Teil sehr komplizierten Verhältnisse sind oben ja schon berührt worden.

Hier soll nur noch einmal betont werden, daß zur Zeit die größte Gewähr für die Identifizierung eines Bacillus durch die Agglutination in der Benutzung möglichst hochwertiger Seren gegeben ist, d. h. Seren, welche noch in hohen Verdünnungen spezifisch agglutinierend wirken. Diese Wertigkeit muß etwa 1 : 1500 und mehr betragen. Und zwar muß in fraglichen Fällen stets mit Typhus- und Paratyphusserum gearbeitet werden, Coliserum dürfte bei der Seltenheit des Befundes kaum praktisch in Betracht kommen.

Dadurch wird das Verfahren — die Herstellung derartiger Seren von höchster Aktivität ist nur in Instituten möglich und erfordert ziemlich viel Zeit und Mühe — aber so umständlich und mühevoll, daß wir uns fragen müssen, ob diese Erfüllung der streng bakteriologisch-ätiologischen Forderungen mit dem praktischen Leben und den klinischen Erfahrungen in Einklang zu bringen ist. Dasselbe gilt auch für die übrigen, in zweifelhaften Fällen noch anzustellenden, bakteriologischen Reaktionen und Proben.

Ob es sich im Einzelfalle bei klarer klinischer Diagnose um einen Typhus oder irgend einen Paratyphus handelt, kommt praktisch kaum in Betracht, da beide Krankheiten, obwohl ätiologisch ziemlich verschieden, unter denselben Symptomen und mit gleichen Variationen verlaufen. Dem Arzt wird es schon genügen, wenn er auf dem bakteriologischen Wege zu der Annahme einer „typhösen“ Erkrankung

gekommen ist. Und das ist der Fall, wenn z. B. der gefundene Krankheitserreger von einem Typhusserum in der Verdünnung von 1 : 50 oder 1 : 100 agglutiniert wird. Entweder handelt es sich dann nämlich um einen Typhusbacillus, welcher direkt d. h. spezifisch agglutiniert wird, oder es handelt sich um einen Paratyphusbacillus, welcher indirekt d. h. mit agglutiniert wird. In jedem Fall ist es eine typhöse Erkrankung, welche eine für Typhus und Paratyphus gleiche Behandlung und Prophylaxe erfordert.

Auf diese Weise wird ein Mittelweg eingeschlagen, der mir praktisch am brauchbarsten erscheint. Dabei bleibt es jedem unbenommen, durch Benutzung hochwertiger Seren beider Arten die Spezifität des betr. Erregers zu bestimmen.

Es erübrigt noch, den Nachweis der Bazillen aus Urin, Eiter und Sputum usw. im Interesse einer Frühdiagnose kurz zu beleuchten.

Dem Vorkommen von Typhusbazillen im Urin ist in letzter Zeit namentlich in epidemiologischer Hinsicht besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Wir wissen jetzt, daß die Bazillen durch die Nieren weit häufiger ausgeschieden werden, als es früher bekannt war, und daß daher auf diesem Wege eine Verbreitung der Krankheit sehr gut möglich ist.

Sichere Fälle dieser Art Infektion und Erkrankung führt z. B. Bornträger an. Von diesem Standpunkt aus ist also die von Neufeld gefundene typhöse Bakteriurie außerordentlich wichtig.

Mit der Frühdiagnose verhält es sich dagegen anders. Dieselbe kann von diesem so interessanten Phänomen keinen großen Nutzen ziehen, da die Typhusbazillen meist erst spät im Urin erscheinen, nicht vor der 3. Woche, oft auch erst in der Rekonvalescenz. Nur selten ist die typhöse Bakteriurie schon früher (am 12. Krankheitstage) beobachtet, der Durchschnittstag ihres Erscheinens ist nach größerem Material berechnet, etwa der 36. Krankheitstag (Biß u. A.).

Auch hier ist selbstverständlich eine exakte Unterscheidung vom Bacterium coli notwendig, da auch von letzterem Bakteriurie und Cystitis im Verlauf eines Typhus, wie bekannt, nicht selten verursacht werden kann.

Veranlassung zur bakteriologischen Untersuchung des Harns muß Trübung bei gleichzeitiger Albuminurie geben, welche nicht selten völlig unvermutet auftreten kann (cf. Hans Curschmann, Richardson, Horton Smith u. A.). Sie ist von einigen Autoren nahezu in $^1/_4$ der Fälle gefunden worden (Petruschky u. A.), ja Besson fand sie sogar in 40% seiner Fälle und Herbert hat neuerdings ähnliche Resultate namentlich für die Rekonvaleszenz.

In der Mehrzahl gibt der Bazillennachweis im Urin nur eine Bestätigung der bereits durch andere Symptome gesicherten Diagnose. Indessen sind auch Fälle bekannt, in welchen die typhöse Bakteriurie zuerst auf Typhus hinwies. So brachte sie in zwei Fällen von Neumann die Entscheidung zwischen Flecktyphus und Abdominaltyphus, in einem Fall von Rostoski zwischen idiopathischer Nephritis und Typhus. Auch in einem Fall von Burdach sicherte der Bazillennachweis im Urin allein die Typhusdiagnose.

Derartige Fälle sind immerhin Seltenheiten.

Die prophylaktische Bedeutung und die Behandlung der typhösen Bakteriurie gehören, so wichtig sie auch sind, nicht in den Rahmen dieser Abhandlung. —

Ebenso selten wird es sich ereignen, daß die Frühdiagnose unterstützt wird durch den Nachweis der Typhusbazillen im Sputum und aspiriertem Lungensaft bei typhöser Pneumonie, sowie im Eiter von Abcessen u. dgl.

Besson berichtet über positiven Bazillenbefund im Auswurf in 6 Fällen von 83, die betreffenden Patienten litten aber zu gleicher Zeit an Rachenentzündung und letztere hatte anscheinend die Bazillen geliefert. Sind doch auch Fälle bekannt von echter Angina typhosa. So beobachteten Bendix und Bickel einen hierher gehörigen seltenen Fall: prominente, scharf umgrenzte, grau verfärbte Flecke auf der Mundschleimhaut; aus dem Belag konnten mit Sicherheit Typhusbazillen gezüchtet werden. Da diese Angina erst am 18. Krankheitstage in die Erscheinung trat, entbehrt sie eines diagnostischen, speziell des frühdiagnostischen Wertes. —

Der hauptsächlich von Wagner eingeführte Begriff einer spezifischen typhösen Angina ist als seltene Begleiterscheinung des Typhus bereits seit längerem bekannt. Häufiger sind die eingangs erwähnten, im Beginn des Typhus auftretenden, anginösen Beschwerden, welche indes zu einer bakteriologischen Untersuchung des etwaigen Belags meines Wissens noch nicht geführt haben.

Vielleicht liegt hier noch eine Möglichkeit vor, die Zahl der Frühsymptome um ein neues zu vermehren.

Der Befund von Bazillen im Sputum bei typhöser Pneumonie (Pneumotyphus) und Bronchitis ist wiederholt geglückt, aber stets im späteren Krankheitsstadium. Edel konnte sie in einem Fall dreimal innerhalb von 10 Tagen nachweisen: das Sputum war stark blutig gefärbt, was vom Verfasser als differentialdiagnostisches Merkmal in bezug auf die Unterscheidung von croupöser Pneumonie hervorgehoben wird. Jedoch hat man beim Auftreten stark blutiger Sputa auch an einen Infarkt zu denken, wie der Fall von Glaser beweist. Ähnlich sind v. Stühlern's Befunde.

Auch bei leichteren Bronchitiden kann bazillenhaltiges Sputum auftreten, dasselbe kann dann bis in die Rekonvaleszenz hinein eine stete Gefahr der Infektion für die Umgebung bedeuten (Jehle). Dieudonné fand allerdings nach voraufgegangener Typhuspneumonie noch 7 Wochen nach eingetretenem Wohlbefinden Typhusbazillen in dem spärlichen Auswurf.

Sorgfältige Desinfektion auch des Sputums ist die notwendige Konsequenz dieser Erkenntnis, denn nur, wenn alle vom Menschen ausgehenden Möglichkeiten der Infektion prophylaktisch berücksichtigt werden, kann im Sinne Koch's der Weiterverbreitung der Krankheit wirksam entgegengetreten werden.

Fälle, in denen die bakteriologische Untersuchung des Sputums in ähnlicher Weise wie die des Urins auf einen bis dahin latenten Typhus aufmerksam macht, sind ebenfalls äußerst selten. So konnte einmal Levy aus dem Sputum eines Kranken Typhusbazillen züchten; die klinische Diagnose lautete hier vorher Bronchitis.

Der Vollständigkeit halber seien hier noch einige Befunde von Typhusbazillen bei den verschiedensten typhösen und posttyphösen Eiterungen erwähnt, denen ebenfalls nur ausnahmsweise ein diagnostischer, speziell frühdiagnostischer Wert zukommt.

Ich greife aus der Fülle der hierüber vorliegenden Mitteilungen nur einige heraus.

Mit am häufigsten kommen anscheinend osteomyelitische und periostitische Entzündungen vor, so gelang es Quincke als einem der ersten, Bazillen im Knochenmark aufzufinden, ähnliche Beobachtungen liegen von Anderen vor (Sultan, Klemm, Bruni, Buschke u. A.). Dann handelt es sich hauptsächlich um Muskel- und Hautabscesse. So sind Bazillen gefunden worden in den verschiedensten Unterhautabscessen (Valentini), in tieferen Muskelabscessen (Melchior, Rosni und Hirsch, Fasching, Raymond u. A.). Ich selbst beobachtete einen faustgroßen Absceß im linken Pectoralis während der Rekonvaleszenz eines schweren Typhus.

Es ist unmöglich, hier alle Einzelbeobachtungen gebührend zu berücksichtigen. Es geht daraus hervor, daß der Typhusbacillus Eiterungen der verschiedensten Art und Lokalisation hervorrufen kann ähnlich den übrigen uns bekannten Eitererregern. In allen den Abscessen und Herden kann er sich lange Zeit lebensfähig erhalten, namentlich ist das von den Knochenherden bekannt.

Ich beobachtete und beschrieb eine typhöse Spondylitis, welche erst ganz spät in der Rekonvaleszenz in die Erscheinung trat. Es sind also immer Fälle denkbar, in denen die bakteriologische Untersuchung derartigen Eiters einen vielleicht schon um Wochen zurückliegenden Typhus aufdeckt.

Sehr oft handelt es sich hier auch um Mischinfektionen, aber auch dann wird sich der Typhusbacillus unschwer nach den bekannten Methoden isolieren lassen. —

Überblicken wir noch einmal die Fortschritte, welche auf dem Gebiete der bakteriologischen Frühdiagnose gemacht worden sind, so müssen wir gestehen, daß dank des unermüdlichen Fleißes der berufensten Kräfte wir in den letzten Jahren um ein gutes Stück weiter gekommen sind. Allerdings stehen diese Errungenschaften noch in einem gewissen Kontrast zum praktischen Nutzen, dazu kommt, daß sie in mancher Beziehung sogar eine geringe Verwirrung der Begriffe hervorgerufen haben.

Wohl bieten sich Krankenhäusern und Kliniken in der Beherrschung mancher Methoden große Vorzüge, so daß hier eine bakteriologische Frühdiagnose in manchen Fällen schon dann möglich ist, wenn das klinische Rüstzeug noch versagt. Der Praktiker wird aber wohl selten, namentlich dort nicht, wo er auf sich selbst angewiesen ist, Zeit noch Mittel finden, sich selbst der leichtesten Methoden (Blutuntersuchung) zu bedienen. Er ist nach wie vor auf die alten klinischen Untersuchungsmethoden und die klinische Beobachtung angewiesen und sieht in der Beherrschung dieser Fähigkeiten die beste Möglichkeit, einen Typhus früh zu erkennen. —

Der Paratyphus.

Es erübrigt schließlich noch eine Besprechung des sog. Paratyphus und seiner Frühdiagnose sowie besonders der Differentialdiagnose zwischen dem echten Abdominaltyphus und den Paratyphusbazillosen, soweit sie bis jetzt nach dem vorliegenden Beobachtungsmaterial (noch nicht 200 Fälle) gegeben werden kann.

Von den Forschern, welchen wir in erster Linie die Aufklärung dieser Verhältnisse verdanken, nenne ich Gilbert, Gwyn. de Haan und de Jong, Achard und Bensaude, Macé, Nocard, Pfaundler, Sion und Negel, Widal und Nobécourt, Schottmüller, Opie, Cushing, de Feifer und Kayser, Levy und Jacobsthal, Longcope, Strong, Kayser, Bruns und Kayser, Brion und Kayser, Colemann und Buxton, Libmann, Kurth, Hünermann, Johnston, Hoffmann, Hewlett, Ascoli, Brion, Schmidt, Köhler und Scheffler, Sternberg, Sacquipée, Fischer und Flatau, Jatta, Sydney Wolf, Köhler, Rothberger, Lucksch, Courmont, Brill, Korte, Conradi v. Drigalski und Jürgens, Zupnik und Posner, Clemens und viele Andere.

Wir verstehen nun unter Paratyphus vorläufig eine klinisch vollkommen unter dem Bilde eines echten Typhus verlaufende Erkrankung. Alle Symptome, welche dem Typhus eigen sind, treten beim Paratyphus in der gleichen Weise auf. Die klinische Frühdiagnose ist daher dieselbe bei beiden Erkrankungen und trotzdem ist es kein Zweifel, daß wir es bakteriologisch mit zwei verschiedenen, wenn auch verwandten Erkrankungen zu tun haben.

Wenigstens ist der bei den bis jetzt bekannt gewordenen Fällen von Paratyphus im Blut, der Milz, Fäces und Urin gefundene Bacillus, welcher auf Grund des Agglutinationswertes (bis 1 : 2000) für den

spezifischen Krankheitserreger angesehen werden muß, auch kulturell von dem echten Typhusbacillus zu unterscheiden. Es seien folgende Merkmale, welche sich auf die vorliegenden Beobachtungen stützen, noch einmal angegeben (ich nehme dabei Bezug auf die zusammenfassende Darstellung von Brion, welche auch die Literatur ausgiebig verwertet).

Das lebhaft bewegliche (nach einigen soll die Beweglichkeit lebhafter sein als diejenige der Typhus- und Colibazillen) Stäbchen gleicht nach Kayser in Form und Größe dem Bacterium coli; färbt sich nicht nach Gram, Gelatinekolonie speckig glänzend, keine aderförmige Oberflächenfurchung, Breitenwachstum weniger schnell als beim Typhus. In Neutralrotagar nach 36 Stunden grüne Fluoreszenz und allmähliche Aufhellung. Weder Indol- noch Säurebildung. In Lakmusmolke das gleiche Verhalten wie der Bac. typhi. Von den Zuckerarten werden Dextrose und Maltose stark vergoren. In bezug auf die Vergärung von Laktosebouillon unterscheiden sich die beiden bislang bekannten Typen. Typus A bildet ein eben noch sichtbares Luftbläschen, während Typus B stark vergärt, indes nur etwa viermal weniger als Coli.

Milch bleibt durch A unverändert, durch B wird sie nach Kochen aufgehellt (alkalisch). Dementsprechend macht Typus B auch die anfänglich durch beide Typen schwach gesäuerte Molke von der 2. Woche an alkalisch.

Beide Typen wachsen auf Drigalski-Conradi-Platten in blauen Kolonien.

Hieraus sind die geringen Unterschiede zwischen Typhus und Paratyphus einerseits (Aufhellung von Neutralrotagar, Vergärung) und Paratyphus und Coli andrerseits (Indol- und Säurebildung) ersichtlich. Eine genügende Identifizierung ist durch diese Verschiedenheiten der biologischen Eigenschaften für den Geübten nicht schwierig und gestattet dann, vorausgesetzt, daß es sich um einen in den Fäces und namentlich im Blut gefundenen Krankheitserreger handelt, einen Schluß auf die Ätiologie der betreffenden Krankheit.

Zur weiteren Sicherung der Diagnose kommt aber noch die Agglutination. Wie unten noch ausgeführt werden wird und wie aus einigen bei der Gruber-Widal'schen Reaktion angestellten Betrachtungen schon hervorgeht, ist die Agglutinationsprobe allein aber für die Diagnose nicht maßgebend. Jürgens betont mit Recht, daß die sich allein hierauf stützenden Diagnosen einer einwandfreien Beweisführung entbehren. Sie sind Wahrscheinlichkeitsdiagnosen, welche nur mit einiger Sicherheit die Gruppe des infizierenden Keimes erkennen lassen, während die auf einwandfreiem bakteriologischen Nach-

weis des Erregers im Blut beruhenden Diagnosen als allein vollgültig zu bezeichnen sind. Natürlich ist die bakteriologische Differentialdiagnose mitunter sehr schwierig; es kommen da noch in Betracht die Psittakosisbakterien, Paracolibazillen, Fleischvergiftungsbakterien, Bacillus enteridis Gärtner und andere mehr.

Mit der Agglutination verhält es sich folgendermaßen: Das Serum eines Paratyphuskranken agglutiniert Paratyphusbazillen noch in hohen Verdünnungen, Typhusbazillen aber nicht, oder nur bei schwächeren Verdünnungen, also, um ein Beispiel zu nennen, Paratyphusbazillen noch bei 1 : 12000, den Gaffky-Eberth'schen Bacillus, nur bei 1 : 20. Derartige Unterschiede sind so deutlich und in die Augen fallend, daß sie bei unseren weiteren Erörterungen nicht in Betracht kommen; dieselben sind völlig eindeutig und daher diagnostisch brauchbar. Mit Rücksicht hierauf ist es wohl zu verstehen, wenn einige an der Zuverlässigkeit der Agglutinationsprobe für diagnostische Zwecke durchaus festhalten (Bruns und Kayser). Nun liegen aber nicht immer so einfache Verhältnisse vor. Zunächst kann eine bestimmte Höhe der Agglutinationskraft eines Serums zur sicheren Diagnose noch nicht angegeben werden. Jürgens schließt sogar aus seinen Beobachtungen, daß „der höchste Agglutinationswert nicht als spezifisch aufgefaßt zu werden braucht". Es hat hier die seit kurzem bekannte und auch von uns schon nach Gebühr gewürdigte Mit- oder Gruppenagglutination verwandter Bakterien die Verhältnisse erheblich kompliziert. Während dieselbe, von einigen auch als indirekte Agglutination bezeichnet, meistens an Intensität bedeutend hinter der direkten spezifischen Agglutination zurückbleibt, hat Jürgens sogar die Agglutinationskurve des verwandten Bakteriums öfters diejenige des infizierenden Bakteriums übersteigen sehen! Allerdings handelt es sich hier wohl um seltene Vorgänge, denen anderslautende Beobachtungen direkt gegenüberstehen.

Praktisch ziehen wir aus allem die notwendigen Konsequenzen, daß da, wo es sich um beträchtliche Unterschiede der Agglutinationswerte handelt, d. h. wo der infizierende Bacillus vom Serum in hohen Verdünnungen agglutiniert wird, während die Agglutinationswerte verwandter Bakterien nur gering sind, um eine spezifische, diagnostisch wohl brauchbare Reaktion handelt.

Man muß sich also hüten, sich von der Mitagglutination irre führen zu lassen, ähnlich wie es bei der oben schon erwähnten Coliinfektion der Fall ist. Wir wiederholen daher unsere auch oben betonte Forderung, nur jetzt in bezug auf die Differentialdiagnose zwischen Typhus und Paratyphus, die Agglutinationswerte des Serums in jedem einzelnen

Fall auszutitrieren, d. h. den Grenzwert des Agglutinationsvermögens des Serums zu bestimmen und zwar sowohl Typhus- wie Paratyphusbazillen gegenüber. Wir befinden uns damit in Übereinstimmung mit Kayser, welcher ebenfalls verlangt, daß mit Paratyphus Typus A und B das Patientenserum künftig geprüft werden muß, und welcher die Forderung von Conradi, v. Drigalski und Jürgens, bei Typhusverdacht mit Typhusbazillen und den „Saarbrückener Stäbchen" zu agglutinieren, für ungenügend hält; letzterer würde nämlich nur den Typus B berücksichtigen.

Auch Rostoski kommt zu dem Schluß, „in allen auf Typhus verdächtigen Fällen, wenn die Agglutination des Bakteriums ausbleibt, auch die beiden Paratyphusbakterien zur Untersuchung heranzuziehen". In erster Linie muß das selbstverständlich geschehen, wenn die Gruber-Widal'sche Probe gegenüber Typhusbazillen negativ ausfällt. Ähnlich äußern sich Robert J. Rowlette, Dun, Posselt und Sagasser, und viele Andere.

Auch Korte rät, in jedem einzelnen Typhusfall alle 3 Bakterien auf ihre Agglutinierbarkeit zu prüfen und betont nicht minder die Feststellung der Grenzwerte. Daß man daneben auch mit individuellen Verschiedenheiten in der Reaktion des infizierten Organismus zu rechnen hat, braucht kaum nach dem früher Gesagten noch einmal besonders hervorgehoben zu werden.

Es ist also in wissenschaftlicher Beziehung heutzutage diese „erweiterte Gruber-Widal'sche Reaktion", wie sie Gebauer nennt, unerläßlich und es entsteht nur die Frage, ob sie auch in der Praxis durchführbar ist. Hier ist es nun durch das neue Ficker'sche Typhusdiagnostikum, das oben beschrieben worden ist und das wir auf Grund unserer Nachprüfungen durchaus empfehlen können, jedem Praktiker ermöglicht, in ähnlich exakter Weise vorzugehen. Zur Erkennung eines Paratyphus ist allerdings dann noch eine dem „Typhusdiagnostikum" gleiche, abgetötete Paratyphuskultur, also ein „Paratyphusdiagnostikum" Typus A und Typus B notwendig, deren Herstellung auf keine Schwierigkeiten stoßen würde, wenn das Bedürfnis sich herausstellen sollte.

Jedenfalls würde durch derartige genaue Untersuchungen auch das große Material der praktischen Ärzte besser in wissenschaftlicher Beziehung ausgenutzt werden können, was unserer noch lückenhaften Kenntnis des Paratyphus nur nützen könnte. Vielleicht könnten hier auch im großen angelegte Sammelforschungen von Nutzen sein.

Allerdings wird die Frühdiagnose hierdurch nur wenig unterstützt werden, in gleichem Maße wie die Serumreaktion beim Abdominal-

typhus im eigentlichen Sinne ja kein Frühsymptom ist. Da beim Typhus die Agglutinationskraft des Serums erst später als die übrigen Symptome, namentlich die Hypoleukocytose, auftritt, wird das Blut auch seine den Paratyphusbacillus agglutinierenden Eigenschaften erst allmählich bekommen; um so mehr Zeit wird aber vergehen, je wirksamer das Serum sein muß. Kayser fand die Reaktion durchschnittlich in der 3. Krankheitswoche. Und die Hochwertigkeit des Serums gegenüber einer echten Paratyphuskultur ist ja das einzig charakteristische.

Allerdings wird es auch Fälle geben und dieselben werden wohl mit der Zeit noch mehr bekannt werden, in welchen die bislang immer beim Typhus geltende Agglutinationsgrenze von 1 : 50 auch für die Diagnose Paratyphus genügt, dann nämlich, wenn Typhusbazillen gar nicht, oder doch nur bei sehr geringer Verdünnung agglutiniert werden. Vielleicht sind einige der bekannt gewordenen Fälle von „Typhus mit fehlender Gruber-Widal'scher Reaktion" derartige Paratyphusfälle.

Dann erheben sich noch einige andere differentialdiagnostische Schwierigkeiten.

Zunächst möchte ich noch einmal auf die Beobachtung von Jürgens zurückkommen, daß die Agglutinationskurven des infizierenden und des verwandten Bakteriums, also die direkte und die indirekte, sich unter Umständen kreuzen können, so daß zu einer Zeit die indirekte Agglutination höhere Werte aufweisen kann als die direkte.

Das würde dann leicht zu Fehldiagnosen und Trugschlüssen Veranlassung geben können, zumal es, wie auch in der Rekonvaleszenz, so namentlich am Anfang der Erkrankung geschieht. Es liegt nahe, den Versuch zu machen, dieses alle unsere bisherigen Anschauungen von der Spezifität der Agglutination geradezu umstoßende Verhalten zu erklären, und da muß betont werden, daß wir es hier mit zwei Faktoren zu tun haben: der Wirksamkeit des Serums und der Empfindlichkeit der verwandten Kultur. Und auch letztere ist außerordentlich wechselnd und dem Einfluß der verschiedensten Faktoren unterworfen. Wir haben hierauf oben wiederholt hingewiesen. Um dies also auszuschalten, muß mit völlig gleichwertigem und hochempfindlichem Bakterienmaterial gearbeitet werden. Die Bedingung der Gleichwertigkeit erfüllt aber im vollsten Maße wieder das Ficker-sche Diagnostikum. Noch öfter werden sich beide Agglutinationswerte erheblich nähern, ohne sich zu kreuzen und es entsteht dann die Frage, wo hört der Typhus auf und wo fängt der Paratyphus an. Nach den vorliegenden Beobachtungen kann man das Bakterium als Krankheitserreger ansehen, welches bei 1 : 100—200 agglutiniert wird, während das verwandte bei 1 : 50 unbeeinflußt bleibt. Selbst das wird aber

auch nicht immer genügen. Denn es sind a priori die verschiedensten Möglichkeiten sowohl beim Typhus wie beim Paratyphus denkbar. Warum soll nicht auch der Paratyphus einmal atypisch oder abortiv verlaufen und dann auch eine abortive Serumreaktion aufweisen?

Einige selbst beobachtete Beispiele von Mitagglutination seien folgende:

Typhusserum I: Grenzwert für Typhusbazillen (gut agglutinierbare Laboratoriumskultur) 1 : 200

B. paratyphus Brion und Kayser	1 : 100
„ paratyphus bremens. Kurth	1 : 50
„ Hume	1 : 50
„ Schottmüller	1 : 50
„ Strong	1 : 50
„ Gwyn	1 : 50

Typhusserum II: agglutinierte vor einigen Wochen Typhusbaz. bei 1 : 400.

Jetzt (nach längerem Aufbewahren) Grenzwert für Typhus 1 : 50. B. paratyph. Brion und Kayser und B. bremensis Kurth ebenfalls 1 : 50!

Typhusserum III: Grenzwert für Typhusbaz.		1 : 500
B. paratyph.	Schmidt	1 : 80
„ „	Brion und Kayser	neg.

Sie illustrieren die Notwendigkeit, das Serum immer sofort auf seine agglutinierenden Fähigkeiten zu prüfen und jedes Aufschieben der Probe zu vermeiden. Dann zeigt sich die außerordentlich wechselnde Empfindlichkeit der einzelnen Paratyphusstämme.

Liegen die Grenzwerte nahe beieinander, so kommt noch etwas anderes in Betracht. Es ist dann nämlich neben der Mitagglutination der Einfluß einer etwaigen Mit- oder Mischinfektion zu berücksichtigen. Es können gewissermaßen 2 direkte Agglutinationen zusammen vorliegen. Es ist das Verdienst von Vincent, auf die Bedeutung dieser Mischinfektion als einer der ersten aufmerksam gemacht zu haben. Auf Grund der durch Austitrieren gewonnenen, sich nahezu gleichenden Agglutinationswerte, ähnlich dem besprochenen Verhalten, glaubten mehrere Autoren das gleichzeitige Vorkommen von Typhus und Paratyphus diagnostizieren zu können (De Feyfer und Kayser u. A).

Hier handelt es sich aber entschieden um außerordentlich verwickelte Vorgänge.

Schon Sydney Wolf hielt es auf Grund seiner Versuche für möglich, durch die Agglutination eine Mischinfektion erkennen zu

können, er trägt indes dem Vorgang der Mitagglutination noch nicht genügend Rechnung.

Neuerdings ist Aussicht vorhanden, die Frage, ob Mitagglutination oder durch Mischinfektion bedingte Agglutination vorliegt, in befriedigender Weise zu entscheiden; das geschieht mit Hilfe des Castellani'schen Verfahrens: Handelt es sich z. B. um die Prüfung eines Typhus und Coli agglutinierenden Serums, so versetzt man zwecks Erkennung der Mischinfektion das Serum mit dem einen Bakterium, bis die Agglutinationskraft für dieses erschöpft ist. Wird dann das andere Bakterium von demselben Serum, wenn auch in etwas geringerem Maße als vorher, noch agglutiniert, so handelt es sich um eine Mischinfektion; verliert es dagegen gleichzeitig seine agglutinierende Wirkung auch auf das andere nicht zugesetzte Bakterium, so ist daraus der Schluß auf eine Mit- oder Gruppenagglutination berechtigt.

Es scheint sich hier um einen auch praktisch anzuwendenden Versuch zu handeln, wenigstens hat sich auch Jürgens das Verfahren als brauchbar erwiesen.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob sich hierfür auch das Ficker'sche Typhusdiagnostikum eignet, um so mehr ist dann aber die Herstellung eines gleichwertigen Paratyphus- und Colidiagnostikums notwendig. Es würde dem Verfahren dann für manche unklare Fälle eine große praktische Bedeutung zukommen, namentlich wenn es sich um die Entscheidung handelt, ob ein Typhus und Paratyphus, also überhaupt eine typhöse Erkrankung, oder eine Coliinfektion vorliegt.

Die Diagnose eines Paratyphus stützt sich außer auf den Ausfall der Serumprobe vorwiegend auf den Nachweis des sich, wie erwähnt, von dem Typhusbazillus scharf unterscheidenden Paratyphusbazillus. Hier liegen zum größten Teil dieselben Verhältnisse vor, wie wir sie bei der bakteriologischen Frühdiagnose des Abdominaltyphus geschildert haben.

Einige Punkte müssen aber noch besonders beleuchtet werden.

Zunächst der Nachweis des Krankheitserregers aus den Fäces. Hier ist oben schon erwähnt worden, daß die Paratyphusbazillen auf Drigalski'schem Nährboden ebenfalls in blauen Kolonien wachsen, eine Unterscheidung von Typhuskolonien auf diesem Wege ist also von vornherein unmöglich; wir müssen daher zur bakteriologischen Klassifikation alle die erforderlichen, mehr oder weniger komplizierten Methoden und chemischen Reaktionen anwenden, die dem Ungeübten gerade hier oft versagen und außerdem außerordentlich zeitraubend sind. Einfacher und unter Umständen praktisch verwendbarer ist die Prüfung der gefundenen verdächtigen Keime auf Agglutination und auch

hier gilt wieder die Regel, nur hochwertiges Typhus- resp. Paratyphus- zu verwenden.

Zunächst ist aber die Herstellung derartiger Sera ebenso schwierig wie zeitraubend und daher im praktischen Betriebe kaum möglich. Es könnte sich höchstens darum handeln, daß derartige sicher wirkende und ihre Wirkung eine gewisse Zeit bewahrende Sera in Centralen hergestellt und dann gewissermaßen als Reagentien in liberaler Weise abgegeben würden.

Aber selbst dann ist die Agglutinationsprüfung nicht stets beweisend. Ich erinnere an den Ausspruch Stern's, ein typhusverdächtiger Bacillus ist auch dann nicht mit Sicherheit als Typhusbacillus anzusehen, wenn er durch das Blutserum eines Typhuskranken in starker Verdünnung oder selbst in noch stärkerer Verdünnung als eine zweifellose Typhuskultur agglutiniert wird. Ja, sogar spezifische Immunsera haben sich als nicht immer sicher wirkend erwiesen, denn die von Sternberg gefundenen Paracolibazillen wurden durch ein Typhusimmunserum in gleicher Verdünnung wie eine sichere Typhuskultur agglutiniert. Allein wird also wohl ein spezifisches Immunserum von höchster Aktivität entscheiden. Aber selbst dann ist noch die Prüfung auf die übrigen biologischen Eigenschaften unerläßlich.

In vielen Fällen hat man sich in Ermangelung von Testserum mit der sog. Autoagglutination beholfen, um die Spezifität des gefundenen Krankheitserregers zu erkennen. Das Serum des Kranken agglutinierte das aus den Fäces desselben Kranken gefundene Bakterium in hoher Verdünnung, während die verwandten Keime nicht oder nur bei geringer Verdünnung agglutiniert wurden. Oft gelang auf die Weise die Diagnose. Wolff glaubt die Autoagglutination sogar zur Erkennung des Stadiums benutzen zu können; er gibt an, durch dieselbe initiale und vorgeschrittene Fälle unterscheiden zu können. Agglutiniert das Serum des Kranken eine aus dem Stuhl desselben Patienten gezüchtete Typhusbazillenkultur (1 Öse der Bouillonkultur in 1 Tr. Serum!), so soll sich der Typhus in der 2. Woche befinden. Tritt keine Agglutination ein, so ist eine weitere Prüfung des Blutes gegenüber anderen, von vorgeschritteren Typhen stammenden Kulturen notwendig. Abgesehen davon, daß ein gewisser Skeptizismus gegenüber der praktischen Brauchbarkeit dieser noch auf weitere Bestätigungen wartenden Befunde wohl am Platze ist, wird sich diese Methode zur Erkennung des Stadiums der Krankheit wohl schwerlich einbürgern, da sie viel zu kompliziert und zeitraubend ist. Außerdem fand z. B. Arapoff, daß die aus demselben Individuum stammenden Bazillen sich in ihrer Agglutinabilität durch dasselbe Serum in völlig unbestimmbarer Weise verschieden verhalten.

So fand auch Troussaint in 7 Fällen eine bis zur vollkommen negativen Reaktion herabgesetzte Agglutinationsfähigkeit der aus dem Blut gewonnenen Bazillen im eigenen Serum im Gegensatz zur stets prompten Reaktion von seiten einer erprobten Laboratoriumskultur durch dasselbe Serum. Namentlich war das im frühen Krankheitsstadium der Fall. Später besserte sich diese Agglutinationsfähigkeit wesentlich, d. h. in dem weiteren Verlauf der Krankheit. Schon früher wies Zupnik nach, daß das Blutserum dem eigenen Typhusbacillus gegenüber keinen höheren Agglutinationswert besitzt. Und was für den Typhus gilt, das gilt auch für den Paratyphus.

Interessant ist in dieser Beziehung auch ein von G. Ascoli mitgeteilter Fall, in welchem das Krankenserum einen aus Blut und Milz gezüchteten, alle Typhusreaktionen gebenden Bacillus bei Verdünnungen von 1 : 400 agglutinierte, während es echte, spezifisch hoch agglutinierbare und darauf kontrollierte Typhusstämme schon bei Verdünnungen von 1 : 30—40 nicht beeinflußte; dagegen zeigte es aber auch ein ausgesprochenes Agglutinationsvermögen gegenüber B. coli commune (1 : 400)! Klinisch und pathologisch-anatomisch lag hier ein echter Typhus vor, so daß der Autor seinen gefundenen Bacillus für echten, aber morpho-biologisch veränderten Typhusbacillus hält. Die seltene Agglutination des Coli ist schwer zu erklären, es muß sowohl an eine Mitagglutination als auch an eine Mitinfektion gedacht werden.

Wir haben schon oben bei der Besprechung der bakteriologischen Frühdiagnose des Abdominaltyphus auf die bei der Identifizierung durch die Agglutination sehr störend wirkende mangelhafte Reizbarkeit der frisch aus dem Körper gewonnenen Keime aufmerksam gemacht, welche erst durch öfteres Überimpfen und Anpassung an die künstlichen Nährboden in die normale und wünschenswerte spezifische Agglutinierbarkeit übergeht. Wir haben diese Beobachtung beim Typhusbacillus öfters gemacht und sehen darin eine starke Beeinträchtigung der Brauchbarkeit der Agglutinationsprobe zur schnellen Identifizierung eines aus Stuhl oder Blut gewonnenen Keimes. Ähnlich erging es vielen anderen, so z. B. Sacquipée, Courmont, Rodet, Rehns, Bancel, Schmidt, Nicolle und Trenel, Müller, Stern, Korte. In den meisten dieser Fälle erwarben die gefundenen typhusverdächtigen Keime mit der Zeit die vollste beweiskräftigste Agglutinierbarkeit.

Dieselben Verhältnisse liegen bei der bakteriologischen Frühdiagnose des Paratyphus vor und hier ist dieser Übelstand um so fühlbarer, als ja gerade die Agglutination ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal der Paratyhus- und Typhusbazillen sein soll. Alle Methoden, den Krankheitserreger aus Blut und Fäces schnell und

sicher zu gewinnen, haben daher nur einen geringen Wert in bezug auf eine frühzeitige und schnelle bakteriologische Diagnose, da die Prüfung der Keime auf die übrigen biologischen Merkmale, namentlich Vergärung, Indol- und Säurebildung in jedem Fall, welcher ätiologisch klargestellt werden soll, notwendig ist.

Und, was die bakteriologische Fäcesuntersuchung anbelangt, so müssen wir hier in gleicher Weise wie beim Abdominaltyphus betonen, daß ein negativer Befund mit Rücksicht auf die geringe Menge des zur Untersuchung gelangenden Materials und des wechselnden, oft schubweisen Auftretens der Bazillen in den Fäces zunächst nichts beweist; es kann sich trotzdem um einen Paratyphus handeln. Wird aber der Paratyphusbacillus in den Fäces gefunden, so ist das wohl in bezug auf die Prophylaxe und die Verhütung weiterer Infektionen von der größten Bedeutung, klinisch muß es aber oft dahingestellt sein, ob wir es nicht mit einem zufälligen Bewohner des Darminhaltes zu tun haben, welcher mit der Krankheit an und für sich nichts zu tun hat. Ist doch der Paratyphusbacillus ebenso wie der Typhusbacillus sogar in den Ausleerungen von gesunden, nicht paratyphuskranken Menschen gelegentlich gefunden worden!

Ungleich leichter und einwandfreier ist der Nachweis des Krankheitserregers aus dem Venenblut und den Roseolen in gleicher Weise, wie wir es bei der Frühdiagnose des Typhus geschildert haben. Es ist dem nichts weiter hinzuzufügen.

Hier sind nur zeitraubend und störend die besprochene, im Anfang oft vorhandene mangelhafte Agglutinierbarkeit, welche auf den längeren Kontakt der Bazillen mit den spezifischen Agglutininen des Serums im Organismus zurückzuführen ist und welche erst ein öfteres Wechseln der künstlichen Nährböden erfordert, und schließlich die Notwendigkeit, alle die verschiedenen Proben und Reaktionen zwecks Identifizierung des gefundenen Keimes anstellen zu müssen.

Nur wo Zeit und Mittel vorhanden sind, in derartig exakter Weise vorzugehen, ist eine einwandfreie Diagnose Paratyphus, welche ja in wissenschaftlicher Beziehung von der größten Wichtigkeit ist, möglich.

Für die Praxis oder einfachere Verhältnisse empfiehlt es sich in Anbetracht dieser Schwierigkeiten aber, den Schwerpunkt in der Beurteilung der Erkrankung wieder auf die alte klinische Beobachtung, welche schon in Gefahr war, durch die Laboratoriumsforschungen etwas in den Hintergrund verdrängt zu werden, zu legen und dann beide Krankheitsformen im klinischen Sinne zusammenzufassen.

Denn, um noch einmal zu wiederholen, klinisch und pathologisch-anatomisch gleichen sich beide Krankheitsformen nahezu völlig. Wir

kennen kein Symptom, welches beim Paratyphus vorhanden ist, beim Typhus aber dauernd fehlt, und umgekehrt. Es bezieht sich dieser Satz auch auf die Darmveränderungen, deren Fehlen resp. geringere Intensität von einigen Autoren für den Paratyphus behauptet worden ist. Einerseits sind sichere Darmblutungen im Verlaufe eines Paratyphus beobachtet worden, welche keine andere Erklärung als die durch Darmgeschwüre zulassen, und andrerseits erscheint uns das vorliegende Material von einigen wenigen Sektionen noch viel zu gering. Hier fanden sich allerdings auffallend geringe Darmveränderungen, ein derartiger Befund ist aber auch beim Typhus nichts Seltenes, es sind ja sogar Typhen ohne Darmveränderungen genügend bekannt (Blumenthal, Flexner und Harris, Du Cazal, Kühmann, Meunier u. A.). Von den 7 Fällen Chiari's, in denen die Serumreaktion bei Fehlen irgend welcher spezifischer Veränderungen im Darm dauernd negativ war, hatten sogar 5 positiven Typhusbazillenbefund. Ähnlich ist auch der von Weichardt einwandfrei beobachtee Fall von Allgemeininfektion des Organismus mit Typhusbazillen. Gleiche Beobachtungen habe ich selbst wiederholt machen können.

Und die Erklärung, daß es sich hier in einigen Fällen, welche nicht bakteriologisch vollkommen sicher gestellt sind, um einen Paratyphus gehandelt hat, erscheint doch etwas gezwungen, da dem Typhus noch die Fähigkeit, in seinem klinischen und pathologisch anatomischen Verhalten in der ausgiebigsten Weise zu variieren, zuerkannt werden muß.

Auch der meistens beobachtete leichtere Verlauf der Erkrankung spricht keineswegs für eine vom Abdominaltyphus verschiedene Form, denn leichte Typhusepidemien gehören bekanntlich nicht zu den Seltenheiten.

Klinisch kennen wir also keinen Paratyphus. Alle Versuche, welche gemacht worden sind, besondere klinische Unterscheidungsmerkmale, wie das Verhalten der Roseolen, der Rezidive, der besseren Prognose usw. aufzustellen, haben die Frage noch nicht in allgemein befriedigender Weise zu lösen vermocht. Beispielsweise ist unsrerseits eine Roseola im Gesicht beim echten Abdominaltyphus wiederholt beobachtet worden.

Und das Verhalten der Rezidive schwankt auch beim Abdominaltyphus, wie oben dargelegt, in völlig unberechenbarer Weise.

Die Diagnose eines Paratyphus stützt sich somit noch immer ausschließlich auf den Ausfall der Serumprobe und den Nachweis des Krankheitserregers aus Fäces und Blut, zwei Untersuchungsmethoden, deren Schwächen und Stärken oben hinreichend beleuchtet worden sind.

Überblicken wir noch einmal die letztjährigen Bestrebungen, lediglich auf Grund morpho-biologischer Unterschiede der gefundenen Keime von dem klassischen Abdominaltyphus eine Gruppe als Paratyphus abzugrenzen trotz völligen Fehlens klinischer und anatomischer Unterschiede, so kommen wir einerseits zu der Überzeugung, daß diese lediglich bakteriologisch begründete Nosologie mit Freuden zu begrüßen ist, da sie imstande ist, die Pathogenese in befriedigender Weise zu erklären. Andrerseits muß aber auch vor allen übertriebenen Hoffnungen gewarnt werden und vor allen Dingen die Frage aufgeworfen werden, ob diese Einteilung auch dem praktischen Bedürfnis entspricht. Und da liegen die Verhältnisse doch ganz anders. Für den Praktiker kommt es meistens darauf an, in möglichst kurzer Zeit zur Erkenntnis der typhösen Natur der Krankheit zu kommen, um eine Weiterverbreitung der Krankheit zu verhüten und die entsprechende Behandlung einzuleiten.

Beides ist aber beim Typhus dasselbe wie beim Paratyphus. Denn letzterer tritt nicht minder epidemisch auf (Straßburg), er ist in derselben Weise übertragbar wie der Typhus, er hat denselben Verlauf einschließlich der Komplikationen (Darmblutungen!) und erfordert genau dieselbe Behandlung. Auch bei Kindern ist er bereits wiederholt nachgewiesen (Allaria u. A.). Der Praktiker kann sich also mit der Diagnose einer „typhösen Erkrankung“ begnügen und läßt es dahingestellt, ob es eine Typhus- oder Paratyphusinfektion ist. Ebenso wie es bei einer Perityphlitis einerlei ist, ob es sich um eine Staphylokokken-, eine Streptokokken- oder eine Coliciterung, oder wie es meistens der Fall ist, um eine Mischinfektion handelt; das klinische Bild ist hier allein maßgebend.

So steht denn auch der klinische Krankheitsbegriff Typhus oder typhöse Erkrankung in der alten Griesinger'schen Bedeutung unverändert da. Es ist daher in erster Linie noch immer das klinische Krankheitsbild, die mehr oder weniger klassischen Symptome, zu denen wir noch die Leukopenie zählen möchten, in ihrem zeitlichen Auftreten und ihrer Aufeinanderfolge für die Diagnose ausschlaggebend.

In voller Übereinstimmung mit diesen unseren Anschauungen führt auch Jürgens aus: „Für den Arzt genügt die Bezeichnung „Typhus“, die ätiologisch besondere Bezeichnung hat für ihn und seinen Patienten keine Bedeutung, wenigstens solange es keine spezifische Therapie gibt.“

Und mit diesem Standpunkt ist auch die zweifellos dastehende diagnostische Bedeutung der Gruber-Widal'schen Reaktion in Einklang zu bringen. Da letztere durch das Ficker'sche Typhusdiagnostikum nunmehr verallgemeinert worden ist, wird auch der Praktiker

von diesem wichtigen diagnostischen Hilfsmittel Gebrauch machen können. Und zwar genügt für ihn die Verdünnung von 1 : 50 bis 1 : 100 zur Diagnose einer typhösen Erkrankung vollkommen, mag die Agglutination nun eine direkte (bei Typhus) oder eine indirekte (bei Paratyphus) sein.

Zu ähnlichem Schlusse kamen wir ja auch schon oben bei Besprechung der Gruber-Widal'schen Probe in bezug auf die Frühdiagnose des Abdominaltyphus. Eins ist dann allerdings, wie ebenfalls bereits betont, noch erforderlich. Es ist auf den positiven Ausfall bei Ikterus Rücksicht zu nehmen und, wenn das Typhusdiagnostikum eine negative Reaktion ergibt, das betreffende Serum noch mit einem noch herzustellenden „Paratyphusdiagnostikum" in derselben Weise zu prüfen.

Damit wäre aber auch allen Anforderungen der Praxis Genüge geleistet.

Das Resultat der kritischen Betrachtungen und Nachprüfungen, welche wir in bezug auf die Frühdiagnose des Abdominaltyphus angestellt haben, gleicht annähernd demselben, zu welchem auch schon andere Bearbeiter der Typhusdiagnose überhaupt, sowie der bakteriologischen Diagnose im speziellen gelangt sind. Die klinische Beobachtung am Krankenbett kann nie und nimmer durch irgend eine Laboratoriumsmethode ersetzt werden. Nur in Verbindung mit dem großen und alten Fonds klinischer Erfahrungen können die nicht wegzuleugnenden und hochwichtigen bakteriologischen und hämatologischen Fortschritte segensreich im Sinne einer Frühdiagnose wirken. Dieser Standpunkt des inneren Klinikers ist von jeher derselbe gewesen, er ist auch jetzt noch vollkommen unverändert. Während v. Liebermeister betonte, daß wir in der Praxis auch nach der Entdeckung der Typhusbazillen immer noch auf die gleichen Hilfsmittel angewiesen sind, welche schon vorher gebräuchlich waren, nämlich auf die sorgfältigste Untersuchung und Beobachtung des Kranken, schließt Jürgens seine letzte bemerkenswerte Arbeit mit den Worten: „Von der Verwirklichung der Idee, die Diagnose im Laboratorium allein durch bakteriologische Untersuchungen zu stellen, sind wir heute trotz der günstigen Verbesserungen dieser Methoden weiter denn je entfernt, und die Hoffnung, Beobachtungen am Krankenbett jemals entbehren zu können, muß als völlig aussichtslos auch für die Diagnose der Infektionskrankheiten bezeichnet werden."

Eine ungeheuere Arbeitskraft ist seit Jahrzehnten dazu verwandt worden, spezifische untrügliche Zeichen und Methoden zur Erkennung der Krankheit zu finden in richtiger Erkenntnis der enormen prak-

tischen Bedeutung einer frühen, schnellen und sicheren Diagnose. Wie kaum eine andere akute Infektion hat die Krankheit bislang diesen Bemühungen getrotzt. Ein nie versagendes, jederzeit bereites und auch dem Praktiker zugängliches Erkennungszeichen fehlt uns noch, wenn auch die Fortschritte der letzten Jahre auf diesem Gebiete sehr große sind.

Alle bakteriologischen Methoden, deren beste unzweifelhaft die Drigalski'sche ist, sind, so sicher sie auch in der Hand geübter Bakteriologen und Kliniker arbeiten, für den praktischen Gebrauch viel zu schwierig und zeitraubend.

Viel einfacher sind die hämatologischen Untersuchungsmethoden. Und da diese, wie oben dargelegt, als eine wertvolle Bereicherung unseres frühdiagnostischen Rüstzeugs angesehen werden müssen, verdienen sie den alten klinischen Symptomen mindestens an die Seite gesetzt zu werden, d. i. die Blutkörperchenzählung und die Gruber-Widal'sche Reaktion mit Hilfe des Ficker'schen Typhusdiagnostikums.

Literatur.

Nr.

1. Abt, New York med. news 1902, Nov. 1.
2. Achard u. Bensaude, Soc. méd. des Hôp. de Paris 1896, Nov. 27.
3. Adler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, Heft 6.
4. Ali-Cohen, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 8.
5. Allaria. Rif. med. 1903, 47.
6. Altschüler, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 33, 9.
7. Altschul, Prager med. Wochenschr. 1902, 18.
8. Apert, Bulletin médical 1898, 88.
9. Arapoff, Russhi Wratsch 1902, 18 (ref. Centralbl. f. in. Med. 1903, 44).
10. Artand u. Baryon, La presse médicale 1898, 78.
11. Asakawa, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. Bd. 45 p. 96.
12. Aschaffenburg, Allgemeine Zeitschr. f. Psychiatrie 1895, 52.
13. Ascoli, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58 p. 419.
14. Auerbach u. Unger, Dtsch. med. Wochenschr 1900, 49.
15. „ „ Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 42, 1 (1903).

16. Bacaloglu, Gaz. des Hôp. Bd. 75, 78 (1901).
17. Baccarani, Riforma medica 1901, 45—46.
18. Baer. Unterelsäss. Ärzte-Verein, Sitzg. 28. XI. 03 (ref. Münch. med. Wochenschr. 1903, 51).
19. Baginsky, Lehrbuch d. Kinderkrankh. 7. Aufl.
20. Bancel, Soc. méd. des hôpitaux de Lyon 1902.
21. Barber, The New-York Medical Journal 1898, April 6.
22. Barsickow, Wien. klin. Rundschau, 1901. 44.
23. Barth, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 54 (1895).
24. Bäumler, 23. oberrhein. Ärztetag, Freiburg 16. VII. 03 (Münch. med. Wochenschr. 1904, 1).
25. Becker, Deutsch. med. Wochenschr. 1900, 36.
26. Beco, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 26, Heft 4 u. 5 (1899).
27. Behla, Das bakteriol. Laboratorium bei der Königl. Regierung in Potsdam. Berlin 1902.
28. Bendix u. Bickel, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, 23.
29. Berends, In.-Diss. Utrecht 1900.
30. Berg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54 (1895).

Nr.
31. Berliner u. Cohn, Münch. med. Wochenschr. 1900, 37.
32. Bernard, Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. 36.
33. „ Gaz. des Hôp., Bd. 54, 49 (1901).
34. Besançon et Labbé, Presse médicale 1902, 90.
35. „ „ Gaz. des Hôp. 1903, 65.
36. Beschorner, Festschr. zum 50jähr. Bestehen des Stadtkrankenhauses in Dresden.
37. Besson, Revue de médecine, Juni 1897.
38. Bensaude, Thése de Paris 1897.
39. Biberstein, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, Heft 3.
40. Bienstock, Hyg. Rundschau. XII. Jahrg., Nr. 3.
41. Biffi u. Galli, Rivista clin. med. 1901, März 2.
42. Biggs u. Park, The Americ. Journ. of the med. Sciences, März 1897.
43. Billet, Revue de Médecine 1902, 12, p. 1019.
44. Birnbaum u. Weber, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, 46.
45. Bischoff u. Menzer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1900, Bd. 35 p. 307.
46. Biss, Edinburgh med. journ. 1902, Okt.
47. Block, Bull. of the Johns Hopkins Hospital. Vol. VIII p. 119.
48. Blum, Wien. klin. Wochenschr. 1899.
49. Blumenthal, Verein f. inn. Med. Berlin 12. IV. 97 (ref. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16).
50. Blumenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, 35.
51. Bollack u. Bruns, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, 35.
52. Bonne, Thèse Paris 1876 (cit. nach Curschmann).
53. Bornträger, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen. Bd. 22, Heft 1 (1901, 3).
54. Bossaert u. Lambotte, Bull. de l'academie royale de méd. Belg. 1897.
55. Brecht, In.-Diss. Berlin 1883 (cit. nach Clemens).
56. Breuer, Berl. klin. Wochenschr. 1896, 47 u. 48.
57. „ Berl. klin. Wochenschr. 1902. 41.
58. Brewing, Zentralbl. f. klin. Med. X, 1886.
59. Brieger, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, 50.
60. Brill, New York med. Journ. 15. I., 1898.
61. Brion, Deutsche Klinik, Bd. II, 1903.
62. „ Münch. med. Wochenschr. 1903, 2.
63. „ u. Kayser, Münch. med. Wochenschr. 1902, 15.
64. Bruni, Annal. de l'Inst. Pasteur, T. X.
65. Bruns u. Kayser, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 43, 3 (1903).
66. Browne u. Crompton, Lancet 1903 (27. Juni).
67. Burdach, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1902, Bd. 41.
68. Buschke, Fortschritte der Med. 1894, 15 u. 16.
69. Busquet, La Presse méd. 1902, p. 593.

70. Cabot, Clinical Examination of the Blood 1901.
71. Cambier, Comptes prendus des Séances de l'Academie des Sciences 1900, 24.
72. Cany, Centralbl. f. Bakt. etc,. Bd. 32, 11 (1902).
73. Carstanjen, Jahrb. f. Kinderheilkunde 1900, 52.
74. Castellani, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 40 (1902).
75. „ Academie med. phys. Florenz. Sitzg. 16. I. 1899.
76. Catrin u. Widal, Soc. Méd. des Hôpit., Sitzg. 9. u. 16. Okt. 1896.

Nr.
77. Chantemesse, Compt. rend. de la Soc. de biol. 1886, 8.
78. " u. Widal, The Laucet 1887, 15.
79. " u. Décobert, Académie de méd. 2. XII. 1902.
80. Chapin, Post-Graduate XVI, 5 may 1901.
81. Chizzola, Lettiua med. 1896, 28.
82. Christophers, The Brit. Med. Journ., 8. I. 1898.
83. Churchill Frank Sponer, Boston med. and surg. Journ. Juni 1903.
84. " " " Chicago Med. Rec. Okt. 1902.
85. Clemens, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 63.
86. " Dtsch. med. Wochenschr. 1904, 8 u. 9.
87. Clemm, In.-Diss. Gießen 1900.
88. Colemann u. Buxton, Americ. Journ. of med. sc. 1902.
89. Colzi, Lo Sperimentale 1891, Fasc. 2 (cit. n. Burdach).
90. Conradi u. Vogt, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 37, p. 283.
91. " u. v. Drigalski, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1902, 39.
92. " v. Drigalski u. Jürgens, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1802, Bd. 42, 1.
93. Coste, La Semaine médicale 1903, 49.
94. Courmont, Soc. méd. des Hôp. 1902, Dec.
95. " La presse médicale 1897, 9 u. 1898, 2.
96. " 1. ägypt. Kongress f. Med. in Kairo, 19. bis 24. Dez. 1902.
97. " La Semaine méd. 1901.
98. " Journ. de phys. et de path. génér. 1902.
99. " Société de biologie 25. VII. 1896 (La Semaine méd. 1896, p. 294).
100. " et Barbaroux, La Semaine méd. 1900, p. 282.
101. " et Lesieur. Soc. méd. des hôpit. de Paris 5. XII. 1902.
102. Craig, New York Med. Journ. 6. II. 1897.
103. Cushing, Johns Hopk. Hosp. Bull. 1900, p. 156.
104. Curschmann, Der Unterleibstyphus (Nothnagel's spec. Path. u. Ther.) 1898.
105. " Med. Gesellschaft zu Leipzig, 17. X. 1899.
106. " Münch. med. Wochenschr. 1899, 48.
107. " Med. Gesellschaft zu Leipzig, 7. VII. 1903.
108. " Münch. med. Wochenschr. 1900. 42.
109. " Dtsch. med. Wochenschr. 1904, 17.

110. Dakura, Wien. med. Wochenschr. 1901, 51 u. 52.
111. Datta, Gazz. d. ospedali Nr. 31.
112. Dickinson, Edinb. med. Journ. N. S. IX, 4 (April 1901).
113. Dieudonné, Centralbl. f. Bakteriologie etc., XXX, 13.
114. Dieulafoy, Académie de Médecine, Sitzung v. 7. VII. 1896 (ref. Münch. med. Wochenbl. 1896, 32).
115. Dohrendorf, In.-Diss. Berlin 1884.
116. Dombrowsky, Hygien. Rundschau 1903, 5.
117. Dun, Brit. Med. Journ. 1903, March 7th, p. 546.
118. Durham, Journ. of Path. and Bact., July 1896.
119. " Lancet 17. XII. 1896.
120. " Liverpool Med. Inst. 9. II. 1897.

121. Eckardt, Münch. med. Wochenschr. 1902, 27.
122. Ehrlich, Dtsch. med. Wochenschr. 1883, 38.
123. " Dtsch. med. Wochenschr. 1884, 27.

Nr.
124. Ehrsam, Münch. med. Wochenschr. 1904, 15.
125. Edel, Fortschritte der Med. 1901, 14.
126. Eichhorst. Handbuch der spez. Path. u. Ther. 1892.
127. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., Paras. etc., XXXIV p. 739.
128. v. Elzasz-Radzikowski, Wien. klin. Wochenschr. 1904, 10.
129. Endo, Centralbl. f. Bakt. etc. XXXV, Bd. I (1903).
130. Engel, In.-Diss. Straßburg 1899.
131. Elsner, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 21.
132. „ L., Med. News 1904, 2. Jan.
133. Escherich, Dtsch. med. Wochenschr. 1883, 43.
134. Ettinger, Spitalul. 1903 (ref. Centralbl. f. inn. Med. 1903, 16.
135. Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1903, 4 u. 5.
136. Ewing, New York med. Journ. 1895.

137. Fasching, Wien. klin. Wochenschr. 1892, 18.
138. Feer, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 33.
139. de Feifer u. Kayser, Münch. med. Wochenschr. 1902, 41 u. 42.
140. Ficker, Berl. klin. Wochenschr. 1903, 45.
141. Fiedler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. (1887/88), Bd. 42 p. 287.
142. Fischer, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 32 p. 407.
143. „ u. Flatau, Centralbl. f. Bakt. etc., I. Abt. Bd. 29, 8.
144. Flexner u. Harris, Johns Hopkins Hosp., Bull. Dez. 1897.
145. Ford, Montreal med. Journ., July 1900.
146. Foerster, Arch. f. Hyg. 1897, 24.
147. „ Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1897, 3.
148. Fontana, Gazzetta degli osped. e della clin. 1897, 139.
149. Fraenkel, A., Verhandlungen des VI. Congr. f. inn. Med., Wiesb. 1887.
150. „ C., Grundriß der Bakterienkunde 1887.
151. „ „ Centralbl. f. inn. Med. 1896, 49.
152. „ „ Dtsch. med. Wochenschr. 1897, 3 u. 16.
153. „ E., Dtsch. med. Wochenschr. 1887 p. 101.
154. „ „ Münch. med. Wochenschr. 1897, 5.
155. „ „ Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. XXXIV, Heft 3 (1900).
156. „ „ Biol. Abt. des ärztl. Vereins Hamburg, Sitzg. 20. II. 1900.
157. „ „ Münch. med. Wochenschr. 1904, 2.
158. „ „ u. Simmonds, Centralbl. f. klin. Med. 1885, 34 u. 35.
159. „ „ Die ätiolog. Bedeutung der Typhusbaz. Hamburg 1886.
160. „ „ Centralbl. f. klin. Med. 1886 u. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2 p. 138.
161. „ „ u. Otto, Münch. med. Wochenschr. 1897, 39.
162. „ P. Dtsch. med. Wochenschr. 1901, 12 u. 13.
163. Fraentzel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II, Heft 2.
164. Franke, Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde, Dresden (24. V. 1903).
165. Frascani, Rivista generali di clin. med. 1892 p. 283 u. 348.
166. Fulton, Journ. of Amer. Ass. 1904, 2.

167. Gabritschewsky, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 35.
168. Gaffky u. Janowski, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 18.
169. Gerhardt, Handbuch der Kinderkrankh. 1877.
170. „ Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 12.
171. Gebauer, Vierteljahrsschr. f. ger. Med., 3. F. XXVI.

Nr.
172. Gebauer, Fortschritte der Med. 1900, 2.
173. „ Wien. klin. Rundschau 1903. 33—35.
174. Germani, Gazz. d'ospedali 1904, 1.
175. Gershel, New York med. Record LX. 21 (Nov. 1901).
176. Gilbert, La Semaine médic. 1895, 1.
177. „ Bull. de l'Académ. de méd. 1896, p. 429.
178. „ u. Lippmann, La Sémaine médicale 1903, 53.
179. Girode. Arch. génér. de méd. 1892, Jan.
180. Glaser, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, 44.
181. de Grandmaison, Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. path. I, S. XII. 3 (1900).
182. Griffith, New York med. News 1903. Sept. 26.
183. Gruber, Münch. med. Wochenschr. 1896, 9 u. 13; 1897, 17.
184. „ Wien. klin. Wochenschr. 1896, 11 u. 12.
185. „ u. Durham, Wien. klin. Rundschau 1896, 11 u. 12.
186. „ „ Proc. of the Royal Soc. 3. Jan. 1896 (Bd. 59).
187. Grünbaum, Lancet 1896 (19. Sept.) u. Münch. med. Wochenschr. 1897, 13.
188. Grawitz, Charité-Annalen 1892 Bd. XVI u. klin. Path. des Blutes, 2. Aufl. 1902.
189. Guarnieri, Rivista gen. di clin. med. 1892.
190. Gundi, Med. chir. Gesellsch. zu Bologna (17. XII. 1897).
191. Gütig. Prag. med. Wochenschr. 1903 (XXVIII), 20.
192. Gwyn, Johns Hopk. Hosp. Bull. 1898, p. 54.

193. de Haan u. de Jong, Mededeelingen uit het Geneskundig Laborat. te Weltevreden, Batavia 1902 (cit. n. Brion).
194. Hagemann, Med. Korrespondenzbl. d. württemb. ärztl. Landesvereins 1902, 16 u. 17.
195. Haim, Wien. klin. Wochenschr. 1903. 20.
196. Haedke, Dtsch. med. Wochenschr. 1897, 2 u. 21.
197. Halla, Prag. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. V.
198. Hamburger, In.-Diss. Breslau 1890.
199. Hayashikawa, Hyg. Rundschau 1902, 19.
200. „ Zeitschr. f. Heilkunde 1903, Bd. 24, Heft 2.
201. Hayem, Du sang et des alterations anat. 1889.
202. Hawkins u. Thursten, Lancet 1899, Okt. 14.
203. Head, George D., Pediatrics 1900, 3.
204. Henoch, Lehrbuch der Kinderheilkunde, 9. Aufl.
205. Herbert, Münch. med. Wochenschr. 1904, 11.
206. Herford, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 34.
207. Heubner, Lehrbuch d. Kinderkrankheiten 1901.
208. Hesse, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 32 p. 345.
209. Hewlett, New York med. Record LX, 22 (Nov. 1901).
210. „ Americ. Journ. of med. sc. Aug. 1902.
211. Hiss, The Journ. of experim. Med. Nov. 1897.
212. Hirschfeld, Berl. Klinik, Heft 183 (Sept. 1903).
213. Higley, Henry, Proceed. of the New York path. Soc. N. S. III (3. April 1902).
214. Higley, Henry, Med. News LXXX, 13 (March 1902).
215. Hichens, Lancet 1903, April 26.

Nr.
216. Hofmann, Hyg. Rundschau 1902, 17.
217. „ Centralbl. f. inn. Med. 1897, 20.
218. Hoffmann u. Ficker, Hygien. Rundschau 1904 (XIV) 1.
219. Holz, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 8 p. 143.
220. Horton Smith, Lancet 1900.
221. „ „ Royal med. and chir. Society 9. II. 1897.
222. Hünermann, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1901, 8 u. 9.
223. „ Zeitschr. f. Hygiene 40 p. 522 (1902).
224. Hunter, Lancet 1902, März.

225. v. Jaksch, Klin. Diagnostik inn. Krankheiten 1901.
226. Jancsó, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 35, Nr. 5.
227. Jaeger, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. XII.
228. „ Dtsch. med. Wochenschr. 1895.
229. Janowski, Centralbl. f. Bakt. etc. 1899, Bd. 5 p. 657.
230. Jatta, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 33, Heft 2.
231. Japha, Jahrb. f. Kinderheilk. 1900, 52.
232. Jehle, Wien. klin. Wochenschr. 1902, 9.
233. Jemma, Centralbl. f. inn. Med. 1897, 3.
234. „ Münch. med. Wochenschr. 1897, 33.
235. Jez, Der Abdominaltyphus, Wien 1897.
236. „ Wien. med. Wochenschr. 1896, 52.
237. Joachim, Wien. klin. Wochenschr. XVI, 35 (1903).
238. Joos, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 33, 10 (1903).
239. Johnston u. McTaggart, The Montreal Med. Journ. März 1897.
240. „ u. „ Brit. Med. Journ. 5. XII. 1896.
241. „ Amer. Journ. of med. sc. August 1902.
242. „ u. Goodal, Brit. med. Journ. 1903, Oct. 3.
243. Jochmann, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 32, 6.
244. Josias u. Tollemer, Méd. moderne 1903, 18.
245. „ „ Rev. d'hyg. et de méd. infant 1903, 3.
246. Josné, Gazzett des Hôpit. 1901, Nr. 143.
247. Issaeff u. Ivanoff, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 17 p. 122.
248. Jürgens, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 43, 2 p. 372.
249. „ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52, Heft 1 u. 2.
250. v. Jürgensen, Spez. Path. u. Ther., 4. Aufl. (1902).

251. Kasarinoff, Russky Wratsch 1903, 22 u. 52 (ref. Münch. med. Wochenschr. 1903, 47).
252. Kasel, Verh. der phys. med. Gesellsch. Würzburg, N. F. Bd. 32, 6.
253. „ u. Mann, Münch. med. Wochenschr. 1899, 18.
254. Kast, Verein dtsch. Ärzte in Prag, Sitzg. 20. III. 1903.
255. Kast u. Gütig, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 78, Heft 1 u. 2.
256. Kayser, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, 18.
257. „ Centralbl. f. Bakt. etc. XXXI, 9.
258. „ Centralbl. f. Bakt. etc. XXXV, p. 154.
259. „ Arch. f. Hygiene 48, Heft 4 (1904).
260. Kempff, In.-Diss. Straßburg, Sept. 1903.
251. Kirsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, 41.
262. Kirstein, Gesch. f. Hyg. u. Inf. Bd. 46, Heft 2

Nr.
263. Kister u. Wolff, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 41, 3 p. 410
264. Klemm, Arch. f. klin. Chirurgie 1894, Bd. 48.
265. Klemperer, Deutsche Klinik 58. Lief. (Bd. II p. 478).
266. Klein, Volkmann's klin. Vortr. 1893, 87.
267. „ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 48 p. 163.
268. Klinger, Centralblatt f. Bakt. etc. 1902, 32.
269. Klopstock, Berl. klin. Wochenschrift 1902, 34.
270. Köhler, Das Agglutinationsphänomen, Jena 1901.
271. „ Med. naturwissensch. Gesellschaft Jena, 9. XI. 1899.
272. „ Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 67.
273. „ Centralbl. f. Bakt. etc. I. Tl. Bd. 29, 17.
274. „ Münch. med. Wochenschr. 1900, 2.
275. „ Münch. med. Wochenschr. 1903, 32.
276. „ u. Scheffler, Münch. med. Wochenschr. 1900, 22 u. 23.
277. Kölzer. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 36 p. 76 (Heft 1).
278. Kölner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 60.
279. „ In.-Diss. 1886.
280. Koenigstein, Wien. klin. Wochenschr. 1903, 35.
281. Koblanck, In.-Diss. 1889.
282. Koch, Veröffentl. aus d. Gebiete des Militär-Sanitätswesens, Heft 21 1903.
283. Kolle, Dtsch. med. Wochenschr 1897, 9.
284. Korte, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 44, 2 (1903).
285. Kraus, 18. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1900.
286. Krause, Ärztl. Verein in Hamburg, Sitzg. 30. I. 1900.
287. „ Arch. f. Hygiene 1902, 44. Bd., 1. Heft.
288. „ u. Stertz, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1903, 44. Bd., 4. Heft.
289. Kreißl, Wien. klin. Wochenschr. 1904, 5.
290. Kruse, cit. nach Flügge: Mikroorganismen.
291. Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr. 1898, 22.
292. Kühmann, cit. nach Blumenthal.
293. Kühn, Münch. med. Wochenschr. 1901, 23.
294. „ Münch. med. Wochenschr. 1902, 49 u. 50.
295. „ Centralbl. f. inn. Med. 1903, 24.
296. „ u. Suckstorff, Arch. f. klin. Med. Bd. 71.
296. Kühnau, Berl. klin. Wochenschr. 1896, 25 u. 30.
297. „ Berl. klin. Wochenschr. 1897, 19.
299. Kurth, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, 30 u. 31.

300. Labbé, Méd. moderne 1903, 2.
301. Landsteiner, Wien. klin. Wochenschr. 1897, 19.
302. McLanghein, George, Post-Graduate XVIII, 7.
303. Langstein u. Meerwein, Wien. klin. Wochenschr. 1903, 27.
304. Lazarus, Berl. klin. Wochenschr. 1895. 49.
305. Lehmann u. Neumann, Bakteriolog. Diagnostik. 2. Aufl.
306. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes in gesunden u. kranken Zuständen. Leipzig 1871.
307. Lenhartz, v. Leyden-Festschrift (Dtsch. Arch. f. klin. Med.) Bd. I p. 327.
308. „ Die sept. Erkrankungen (Nothnagels spec. Path. u. Ther. III. Bd. IV. Tl. I. Abt.).
309. Lentz u. Tietz, Münch. med. Wochenschr. 1903, 49.

Nr.
310. v. Leube, Diagnose der inn. Krankheiten, 5. Aufl.
311. „ Münch. med. Wochenschr. 1898, 8 (Physikal. med. Gesellschaft Würzburg 10. II. 1898).
312. Levy, Verein f. inn. Med., Sitzg. 30. XI. 03.
313. „ u. Gißler, Münch. med. Wochenschr. 1897, 50.
314. „ u. Jacobsthal, Archiv f. Hygiene 1902 p. 113.
315. Libmann, Journ. of med. research VIII, 1.
316. Lichtheim, Dtsch. med. Wochenschr. 1896, 32.
317. Liebermeister. Abdominaltyphus (v. Ziemßen's Handbuch).
318. „ Deutsche Klinik Bd. II p. 485.
319. Limbeck, Zeitschr. f. Heilkunde X.
320. Lipschütz, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 35, 5.
321. Löffler, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, 36 (Demonstration im ärztl. Verein Greifswald, 9. V. 1903).
323. Lödinson, In.-Diss. Berlin 1883, cit. nach Clemens.
322. Lösener, Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamt Bd. XI p. 208.
324. Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1902, 8.
325. Longcope, Amer. Journ. of med. sc. August 1902.
326. Louis, Recherches anat. path. et therap. sur la mal. comme sous le nom de gastroent. fièvre putr. etc., Paris 1829.
327. Lubowski u. Steinberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, Heft 5 u. 6.
328. Lucatello, Bull. d. R. acad. med. di Genova 1886, 8 (cit. nach Burdach).
329. Lucksch, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 34, 2 (1903).

330. Macé, Traité de bactériol. Bac. de la psittacose 1897 (cit. nach Brion).
331. Mager, Prag. med. Wochenschr. 1901, 33—38.
332. Mankowski, Centralbl. f. Bakt. Bd. XXVII Nr. 1.
333. Marsden, Lancet 1901, 13. Juli.
334. Maude, Lancet 1900, 8. Dez.
335. Maurel, Arch. de médécine expérim. etc. März 1901.
336. Mayer, Centralbl. f. Bakt. etc. 1900 (Bd. XXVIII, Heft 4 u. 5).
337. Megele, Münch. med. Wochenschr. 1903, 14.
338. Meisels, Wien. med. Wochenschr. 1886.
339. Melchior, Hospitalstidente 1892, Bd. X (cit. nach Burdach).
340. Melenfeld, Wratsch. 1886 (cit. nach Clemens).
341. Menelli, X. Kongr. d. italien. Vereins f. inn. Med., Rom 25. bis 28. X. 1899.
342. Menzer, Die bakteriol. Frühdiagnose etc., Berl. Klinik Heft 160.
343. „ Charité-Annal. Bd. XXVI, 1902 p. 106.
344. Merkel u. Goldschmidt, Centralbl. f. inn. Med. 1887, 22.
345. Du Mesnil de Rochemont, Münch. med. Wochenschr. 1897, 5.
346. „ „ Altonaer ärztl. Verein, 7. Nov. 1900.
347. Mewius, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 32, p. 422.
348. „ . Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Aug. 1902.
349. Meyer, cit. nach Jez.
350. „ Berl. klin. Wochenschr. 1904, 7.
351. Michelazzi, Kongreß f. inn. Med., Padua 1903.
352. Mills, Internat. med. Kongr. zu Moskau 1897.
353. Milton Gershel, New York med. Record LX, 21 p. 891 (Nov. 1901).
354. Moore, British med. Journ. March 22. 1902.

Nr.
355. Mori, Riforma med. Nr. 238.
356. Morse, New York med. news 1903, Aug. 1.
357. " Archives Pediatrics, May 1901.
358. Moser, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. VIII, 1. u. 2. Heft (1901).
359. Motta Coco, Gaz. med. di Torino 1899 Nr. 3.
360. Mühsam, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, 32.
361. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1903, 2.
362. Murchison, Die typhoiden Erkrankungen, dtsch. v. Zuelzer 1867.
363. Musehold, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Aug. 1902.

364. Naegeli, Arch. f. klin. Med. Bd. 67.
365. Neißer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23 (1893).
366. Neufeld, Handbuch d. path. Mikroorganismen, 6. u. 7. Lieferg. p. 629.
367. " Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 30, Heft 3.
368. " Dtsch. med. Wochenschr. 1900, 51.
369. Neuhaus, Berl. klin. Wochenschr. 1886, 6 u. 24.
370. Nicolle, Annales de l'institut Pasteur, März 1898.
371. " u. Trenel, Annal. de l'inst, Pasteur 1902.
372. Niedner, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, 4.
373. Nissen, Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 38.
374. " Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 18 p. 310.
375. Nobécourt u. Voisin, Revue mensuelle des mal. de l'enfance, Jan. 1903.
376. Nocard. Publ. de cons. d'hyg. publ. et de salubr. du départ. de la Seine 24. III. 1893.

377. Oddo u. Audibert, Gaz. des Hôp. LXXV. 78 p. 777 (1902).
378. Odery Syms, The Brit. med. Journ. 1901, 23. II.
379. Oldekop, Centralbl. f. Bakt. etc. 35, 1.
380. Omeliansky, Centralbl. f. Bakt. etc. 35, 1.
381. van Oordt, Münch. med. Wochenschr. 1897, 13.
382. Opie, Johns Hopk. Hosp. Bull. 1901, p. 198.
383. Orlowsky, Russky Wratsch 1903, 9 (ref. Münch. med. Wochenschr. 1903, 19).
384. Osler, Johns Hopkins Hosp. Rep. V. 1895.
385. Ouskow, cit. nach Türk.

386. Page, Bost. med. and surg. Journ. 144, 19 (May 1901).
387. Pane, La Riforma med. 1903, 24.
388. Paterson, Barth. Hosp. Rep. XXXII (cit. nach Clemens).
389. Pel, In.-Diss. Berlin 1890.
390. Pelze, Wien. klin. Wochenschr. 1903, 31.
391. Peppler, In.-Diss. Erlangen 1900.
392. Pfaundler, Münch. med. Wochenschr. 1899, 15.
393. Pfeffer, Botan. Zeitung 1884.
394. Pfeiffer, Dtsch. med. Wochenschr. 1885, 29.
395. " Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 19.
396. " u. Kolle, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 21. Heft 1—3 (1896).
397. " " Dtsch. med. Wochenschr. 1896, 12.
398. Pfuhl, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 21, 2.
399. Philipowicz, Wien. med. Blätter 1886, 6 u. 7.
400. Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1897, 4.
401. " Prag. med. Wochenschr. Jahrg. XV.

Nr.
402. Piorkowski, Berl. med. Gesellsch., Sitzg. 25. I. 1899.
403. „ Verein f. inn. Med. zu Berlin, 30. X. 1899.
404. „ Berl. klin. Wochenschr. 1899, 7.
405. „ Münch. med. Wochenschr. 1900, 3.
406. Poech, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 42 p. 610.
407. Polacco, Wien. med. Presse 1901, 24—26.
408. „ u. Gemelli, Centralbl. f. inn. Med. 1902, 5.
409. Pollak, Centralbl. f. inn. Med. 1896, 32.
410. Posselt u. Sagasser, Wien. klin. Wochenschr. XVI, 24.
411. Proca, Spitalul. 1902, 18—20.
412. Pröscher, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 31, 9.
413. Proskauer u. Capaldi, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. XXIII, p. 452.
414. Puppel, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 28.

415. Quadrone, Il Morgagni 1903, April.
416. Quentin, Gaz. des Hôp. 1898, Nr. 81.
417. Quincke, Berlin. klin. Wochenschr. 1894.

418. Radzikowski, Wien. klin. Wochenschr. 1904, 10.
419. Raymond, Gazette méd. de Paris 1891, 9.
420. Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45.
421. Redtenbacher, Zeitschr. f. klin. Med. 1891, Bd. 19.
422. Rehns, Soc. de biologie 1901.
423. Reißner, In.-Diss. Leipzig 1898.
424. Remling u. Schneider, Annal. de l'inst. Pasteur 1897.
425. Remy, Annal. de l'inst. Pasteur, August 1900.
426. Rendu, Soc. méd. des Hôp. 3. VII. 1896.
427. „ La Semaine méd. 1901, 6.
428. Richardson, Journ. of Amer. med. Assoc. Vol. XXIX p. 6.
429. „ Bost. med. and surg. Journ. Vol. CXXXVII p. 433.
430. „ Journ. of exp. Med. New York 1898 u. 1899.
431. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leuk. und verwandten Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
432. v. Rieder, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. 33 p. 577.
433. Roemheld, Jahrb. f. Kinderh. 1898, 48.
434. Roeper, In.-Diss. Würzburg 1901.
435. Roether, Schmidt's Jahrb. 1901, Heft 2 u. 3 (Sammelreferat).
436. Rodet, Compt. rend. 1899.
437. Roger, Rech. clin. sur les mal. de l'enfance Paris 1872.
438. Rogers, Brit. med. Journ. 1902, IV, 5.
439. Rohde, Biol. Abt. des ärztl. Ver. Hamburg 7. VII. 1903.
440. Romberg, in Merings Lehrb. d. inn. Med.
441. Rosni u. Hirsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, p. 496.
442. Rostoski, Münch. med. Wochenschr. 1899, 7.
443. „ Die Serumdiagnostik, Würzburger Abhandlgn. IV. Bd. 2. H. (1903).
444. Roth, Hygien. Rundschau 1903.
445. Rothberger, Centralbl. f. Bakt. etc. 1898 Bd. 24 u. 1899 Bd. 25.
446. „ Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 34.
447. Rowlette, Robert J., Brit. med. Journ. 1903 (May 2).
448. Ruata, Il policlinico Nov. 1903.

Nr.
449. Ruediger, Transact of the Chicago path. soc. 1903, 12. Jan.
450. Russel, Montreal med. Journ. 1903, 4,
451. Rütimeyer, cit. nach Thiemich.
452. Rumpf. Berl. klin. Wochenschr. 1900, 23 u. 24.

453. Sacquipée, Annal. de l'inst. Pasteur XV (1901).
454. Sahli, Klin. Untersuchungsmethoden, III Aufl.
455. Samohrd, Sborńik klinický Bd. V p. 22 (ref. Centralbl. f. inn. Med. 1904, 6).
456. Savage, Lancet Nov. 17. 1900.
457. Scheffer, Berl. klin. Wochenschr. 1897, 11.
458. Scheffler, Centralbl. f. Bakt. etc. XXVIII p. 199.
459. Schild, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 16 (Heft 2) p. 373.
460. Schmidt, Monatsschr. f. Ohrenheilk, sowie f. Kehlkopfl. etc., Jahrg. XXXV, Nr. 4 (1901).
461. Schmidt, Wien. klin. Wochenschr. 1902, 49.
462. " Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 43.
463. Schepilewski, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 33, H. 5.
464. Scholz u. Krause, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41 p. 405.
465. Schottmüller, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, 32.
466. " Münch. med. Wochenschr. 1902, 38.
467. " Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 36 p. 368.
468. Schlesinger, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 37 p. 321.
469. Schumacher, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 30, Heft 3.
470. Schüder, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 43.
471. Schütze, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, 1. bis 3. Heft.
472. Seemann, Wien. klin. Wochenschr. 1902, 22.
473. Seitz, Studien zur Typhusätiologie, München 1886.
474. " Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. V p. 657.
475. Siegert, Münch. med. Wochenschr. 1897, 10.
476. Silvestrini, Settimana med. 1896, 5—10.
477. Singer, Wien. klin. Wochenschr. 1896, 15.
478. Sion u. Negel, Centralbl. f. Bakt. etc. 32, Heft 7—10.
479. Sklower, In.-Diss. Leipzig 1897.
480. Skutezky, Verein deutsch. Ärzte in Prag, 4. III. 1904.
481. Sniecynski, Centralbl. f. Bakt. 1894, Bd. 16 Nr. 19.
482. Spiethoff, In.-Diss. Berlin 1884 (cit. nach Clemens).
483. Spirig, Mitteilungen aus klin. u. med. Instit. der Schweiz, Bd. I.
484. Stagnitta. Riforma medica 1890. Nr. 239 u. 240.
485. Steinberg, Münch. med. Wochenschr. 1904, 11.
486. Steinthal, In.-Diss. Leipzig 1883.
487. Stengel u. White, Trans. Americ. Pediatric. Soc. 1900.
488. Stern, Centralbl. f. inn. Med. 1896, 49 u. 50.
489. " Berl. klin. Wochenschr. 1897. 11 u. 12.
490. " Allgem. med. Centralzeitung 1898, 48.
491. " Sammlung klin. Vorträge, N. F. 1895 Nr. 138.
492. " Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 23, H. 16.
493. " Berl. klin. Wochenschr. 1903, 30.
494. Stern u. Korte, Berl. klin. Wochenschr. 1904, 9.
495. Sternberg, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 34. H. 3 (1900).
496. Stewart, Brit. med. Journ. 1901, 15. Jan.

Nr.
497. Strada u. Pasini, Gazzetta degli osped. e dell. clin. 1902, 6.
498. Straßburger, Zeitschr. f. klin. Med. 46. Bd.
499. Strong, Johns Hopk. Hosp. Bull. 1902, p. 107.
500. Strümpell, Lehrb. der spec. Path. u. Ther.
501. Stühlern, Centralbl. f. Bakt. etc. 1900, Bd. 27.
502. Sultan, Dtsch. med. Wochenschr. 1894, p. 675.
503. Sydney Wolf, Centralbl. f. Bakt. Bd. 25, 8 u. 9.
504. Syers, Brit. med. Journ. 1902, Nr. 245.

505. Tarchatti, Gazzetta degli osped. etc. 1898, p. 133.
506. Thayer, Johns Hopk. Hosp. Rep. VIII, 3—9 (1900).
507. Thiemich, In.-Diss. Breslau 1894.
508. „ Dtsch. med. Wochenschr. 1895, 34.
509. Thoinot u. Carasse, Société méd. des Hôp., 18. III. 98.
510. Thompson, Brit. med. Assoc. 1898.
511. Trautmann, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 45 p. 167.
512. „ Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 46 p. 68.
513. Troussaint, Méd. moderne 1903, 6.
514. Tschongaeff, Arch. russ. de Path. X, p. 514.
515. Tumas, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 41.
516. Türk, Klin. Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten, Wien u. Leipzig 1898.
517. Türk, Wien. klin. Wochenschrift. 1902, 28 u. 29.

518. Uhlenhuth, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1897 (März).
519. Unger u. Portner. Münch. med. Wochenschr. 1899, 51.
520. Unverricht, Handbuch d. prakt. Med. (W. Ebstein) Bd. V.
521. Ullmann u. Woehnert, New York med. Journ. 20. II. 1897.
522. Urban, Wien. med. Wochenschr. 1897 u. 1901, 32 u. 35.

523. Valentini, Berl. klin. Wochenschr. 1899, 17.
524. Vedel, Bull. méd. 1896.
525. Velich, Arch. f. Hyg. u. Inf. 1904, Bd. 40, Heft 2.
526. Vierordt, Diagnostik innerer Krankheiten.
527. Vincent, Annal. de l'instit. Pasteur T. VII p. 141 ff.

528. Wagner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1885 (Bd. 32).
529. Waldvogel, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, 46.
530. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1903, 42, Heft 2.
531. McWeeney, Dubl. Journ. CXVI p. 137 (Aug.).
532. Weichardt, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 36 p. 440 (1901).
533. Weil, Hyg. Rundschau 1901, 10.
534. „ Zur Path. u. Ther. des Typhus mit besonderer Berücksichtigung der Recidive. Heidelberg 1885.
535. Weinberg, La Presse méd. 1897, 104.
536. Wendt, In.-Diss. Königsberg 1902.
537. Widal, Société méd. des Hôp. 26. VI. 1896.
538. „ Compt. rend. des séances de la Soc. de biol. Paris, 30. I. 1897.
539. „ La Presse méd. 1896 (8. VIII.).
540. „ Brit. med. Assoc. (65. Vers.).

Nr.
541. Widal, Belg. méd. X, 36.
542. „ Münch. med. Wochenschr. 1897, 8.
543. „ u. Catrin, Soc. méd. des Hôp., Sitzg. 9. u. 16. X, 1896.
544. „ u. Chantemesse, Archive de Phys. norm. et path. 1887 2.
545. „ u. Nobécourt, La Semaine méd. 1897, p. 285.
546. „ u. Sicard, Annal. de l'inst. Pasteur, Mai 1897.
547. Wiedemann, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1902, Heft 2.
548. Windelbandt, Russky Wratsch 1902, cit. nach Schepilewsky.
549. Winter, The Dublin journ. of med. sc. 1901, X.
550. Winter, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1901, Heft 1 u. 2.
551. Wittich, Centralbl. f. Bakt. Par. u. Inf. Bd. 26, Nr. 13.
552. Woehnert u. Ullmann, New York med. Journ. 20. II. 1897.
553. Wolff, Centralbl. für Bakt. etc. Bd. 33, 8 (1903).
554. „ Arbeiten aus d. Geb. der prakt. Anat. u. Bakt. III, p. 294.
555. Wolff, The Americ. Journ. of the med. sc. (April 1903) CXXV, 4.
556. Wunderlich, Pathologie u. Therapie, 1856.

557. Zielleczky, Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 32, 10 (1902).
558. Ziemke, Dtsch. med. Wochenschr. 1897, 15.
559. v. Ziemßen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 34.
560. „ Münch. med. Wochenschr. 1896, 47.
561. Zinn, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, p. 485 u. 515.
562. Zupnik, Zeitschr. f. Heilkunde 1901, Heft XI.
563. „ u. Posner, Prag. med. Wochenschr. XXVIII, 18.

Berichtigung.

S. 5 Zeile 17 v. ob. statt „Spierauml“ lies „Spielraum“.
S. 20 Zeile 5 v. unt. statt „unerläßliche“ lies „unerläßlicher“.
S. 25 Zeile 4 v. ob. statt „Krankheitsweise“ lies „Krankheitszeichen“.
S. 26 Zeile 10 v. unt. statt „Gruber“ lies „Widal“.
S. 26 Anm. ergänze „machten“.
S. 31 Zeile 18 v. ob. statt „richtig“ lies „wichtig“.
S. 40 Zeile 12 v. unt. statt „doch“ lies „noch“.
S. 45 Zeile 16 v. ob. statt „Haller“ lies „Halla“.
S. 46 Zeile 14 v. ob. statt „logisch“ lies „toxisch“.
S. 51 Zeile 14 v. unt. statt „gestellt“ lies „festgestellt“.
S. 105 Zeile 9 v. unt. statt „Fortschritten“ lies „Fortschritte“.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a. S.